ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 23

LA TYROTHRICINE

ESSAIS DE TRAITEMENT EN OTOLOGIE ET DERMATOLOGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JACQUES THIBAUD

né le 26 Novembre 1923, à Marseille

JURY
- Président : M. NANTA, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
- Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1950

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 23

LA TYROTHRICINE

ESSAIS DE TRAITEMENT EN OTOLOGIE ET DERMATOLOGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1950

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JACQUES THIBAUD

né le 26 Novembre 1923, à Marseille

JURY { Président : M. NANTA, Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

—

1950

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeur honoraire	MM. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

ASSISTANT

Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de mon amour filial et de ma grande reconnaissance.

A MES SŒURS, A MES BEAUX-FRERES

Pour leur amitié de toujours.

A MA NIECE

MEIS ET AMICIS

AU PRESIDENT
DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA
de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.
Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR **BRIZARD**
Professeur de Parasitologie-Dermatologie
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui fut toujours pour nous un maître bienveillant.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **DARRASPEN**
Professeur de Pathologie Médicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En remerciement de son enseignement et en témoignage de profonde reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

Nous tenons à adresser nos plus vifs remerciements à M. le Docteur Broch, du Centre National des Antibiotiques de Paris et à M. le Professeur Pierre de l'Institut Mérieux de Lyon qui ont bien voulu mettre à notre disposition les diverses préparations de tyrothricine utilisées au cours de nos expérimentations.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la thérapeutique moderne est entrée dans une voie nouvelle avec l'usage de substances chimiques antibactériennes sécrétées soit par des champignons, soit par des bactéries, que l'on appelle maintenant depuis VUILLEMIN (1889) *des antibiotiques.*

La découverte de la pénicilline par FLEMING, *puis son apparition et sa production sur un plan industriel, l'isolement européen des années de guerre avaient primitivement contribué à éclipser les autres antibiotiques et notamment la tyrothricine, d'autant plus que la pénicilline se montrait active vis-à-vis des mêmes groupes de microbes tout en étant moins toxique, moins dangereuse et plus facilement maniable dans son mode d'emploi.*

Ces considérations faisaient dire d'ailleurs à FLEMING *lui-même « Si la pénicilline n'avait pas fait son apparition, il est vraisemblable que la tyrothricine aurait été bien plus largement utilisée ». Aussi, semblait-elle ne devoir conserver qu'un intérêt historique et théorique. Mais depuis ces trois dernières années, une connaissance plus approfondie, plus exacte de ses propriétés et une application plus judicieuse permirent de faire sortir la tyrothricine de l'ombre et de montrer tout l'intérêt de son utilisation en médecine clini-*

que tant humaine que vétérinaire. Si cet antibiotique, en effet, a des indications beaucoup plus limitées puisque, en raison de sa toxicité, on ne peut l'introduire dans l'organisme par voie parentérale et orale, sa rapidité d'action bactériostatique, ses propriétés cicatrisantes et trophiques vis-à-vis des tissus contus, sa persistance au niveau des tissus où il ne subit pas comme la pénicilline l'hydrolyse par les diastases microbiennes et tissulaires, en font un médicament plein d'intérêt dans les infections de la peau et des muqueuses.

Aussi, toutes ces constatations nous ont-elles amenés à utiliser la tyrothricine dans le traitement de quelques affections de l'oreille et de la peau des carnivores domestiques.

Au cours de cette étude, nous nous occuperons successivement après l'historique,

— Dans une première partie :

Des considérations relatives à l'agent producteur : Bacillus brevis et à la tyrothricine.

— Dans une deuxième partie :

Des observations et des résultats cliniques obtenus avec l'antibiotique en Otologie et Dermatologie chez les carnivores domestiques.

HISTORIQUE

La propriété de certains microbes de se montrer nocifs pour certains autres et le pouvoir de divers microorganismes d'élaborer des substances antibiotiques sont des faits déjà connus depuis longtemps. Mais ces constatations purement empiriques ont été, pour la plupart, des fruits du hasard. C'est seulement en 1877 avec PASTEUR que ces découvertes devinrent la conséquence de recherches continues et prirent ainsi une solide structure scientifique. A la suite de ses travaux avec JOUBERT, en effet, il relata dans son mémoire le premier exemple d'antagonisme microbien : antagonisme qu'exercent diverses bactéries saprophytes in vivo et in vitro sur la bactéridie charbonneuse. Comme c'est le propre d'une grande découverte d'étendre toujours le champ des recherches, PASTEUR ouvrit ainsi un nouvel horizon en montrant les possibilités qu'un tel fait pouvait donner dans la lutte contre les maladies microbiennes. Cette notion lui laissait entrevoir en effet que « cet antagonisme pouvait être mis à profit par la thérapeutique ».

Après lui, on a trouvé de nombreux autres exemples d'antagonisme existant entre diverses sortes de bactéries et prouvé que certains germes sporulants exercent leur action antibactérienne au moyen de substances spécifiques, produits de

leur métabolisme. Ainsi, NICOLLE, en 1907, constatait la lyse de pneumocoques sous l'action de Bacillus subtilis.

Plus près de nous, DUCLAUX découvrait ce même pouvoir chez Tyrothrix distortus et dans les cultures de Bacillus mesentericus. Enfin, en 1939, c'est-à-dire plus d'un demi-siècle après la relation de PASTEUR, le Professeur René DUBOS, du Rockfeller Institute of Medical Research, à New-York, à la suite d'une étude sur l'hydrolyse des polysaccharides capsulaires du pneumocoque, arriva à isoler d'une culture d'un bacille sporulant tellurique qu'il appela « Bacillus brevis » un produit bactéricide vis-à-vis des germes Gram positifs plus particulièrement et auquel on donna le nom de « Gramicidine » d'abord, de « Tyrothricine » ensuite. Presque simultanément, HOOGERHEIDE, sans connaître les travaux de DUBOS, en étudiant l'arrêt d'encapsulation du bacille de FRIEDLANDER par les produits d'excrétion des bactéries du sol, confirmait la découverte. DUBOS employa la technique suivante pour extraire cette substance active :

Après culture du bacille sur bouillon peptoné à 1 % pendant quatre jours à l'étuve à 37°, il acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré le milieu qui est ainsi amené à pH 4,5. Il obtient alors un précipité épais contenant à la fois le produit actif et les corps microbiens. Après filtration, il récolte le produit solide qu'il reprend par l'acétone. Il filtre de nouveau et concentre légèrement par distillation la solution acétonique. Il mélange ensuite cette solution concentrée à de

l'eau légèrement acidulée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique. DUBOS obtient ainsi un précipité assez épais qui est recueilli sur filtre BUCHNER et desséché sous vide avec P2 O5.

En apportant à cette technique quelques perfectionnements, DUBOS et CATTANEO arrivèrent à récolter une substance purifiée ne contenant pas de protéines et particulièrement active contre les germes Gram positifs. Cette substance fut appelée Tyrothricine.

Mais DUBOS et HOTCHKISS montrèrent plus tard qu'elle était un mélange de deux composants polypeptidiques plus simples : la Gramicidine et la Tyrocidine.

Dans la pratique, cependant, on n'utilise que la Tyrothricine.

En 1942, des auteurs russes, GAUSÈ et BRAZHNIKOVA, après des recherches systématiques sur diverses souches de microbes antagonistes telluriques, parvinrent à isoler un bacille sécrétant une substance polypeptidique voisine de la Tyrothricine qui provoquait la destruction de cultures de staphylocoques et qui est connue sous le nom de « Gramicidine soviétique » ou « Gramicidine S ». Celle-ci, tout en étant très voisine de la Tyrothricine de DUBOS, en diffère cependant par des propriétés physiques, chimiques et bactériologiques.

PREMIERE PARTIE

CONSIDERATIONS RELATIVES A L'AGENT PRODUCTEUR : BACILLUS BREVIS ET A LA TYROTHRICINE

CHAPITRE PREMIER

LE BACILLE, AGENT PRODUCTEUR : BACILLUS BREVIS

Obtention du bacille. — Sa morphologie

Schiller, puis Gratia avaient déjà montré, par leurs expériences sur l'antagonisme provoqué entre deux cocci qui dans les conditions normales ne sont pas antagonistes, que des germes protéolytiques sont aptes à digérer d'autres germes ensemencés simultanément et avec lesquels ils sont mis en contact dans un milieu solide ou liquide dépourvu d'azote assimilable.

Poursuivant cette idée, Dubos mit divers échantillons de terre à l'étuve à 30° pendant quelques semaines pour accélérer la décomposition des matières organiques par les germes du sol, puis ajouta à ces échantillons, pendant deux ans et à des intervalles de temps irréguliers, des suspensions de cultures de staphylocoques, de pneumocoques et de streptocoques hemolytiques. Après quoi, il constata que des fragments d'échantillons de terre mis en présence dans un récipient plat et à l'étuve à 30° avec des cultures de staphylocoques provoquaient la lyse de celles-ci. Après

plusieurs repiquages suivis d'étalements sur milieux solides, il obtint des colonies pures d'un bacille qu'il nomma Bacillus brevis et dont le pouvoir lytique était particulièrement marqué.

Ce microbe est largement répandu dans la nature. On le rencontre dans les sols et dans certaines variétés de fromages (fromage d'Oka). Il est mobile, possède des spores terminales, mesure de 4 à 5 μ de long sur 0 μ 5 de large. Dans les cultures jeunes, il prend le Gram, mais perd très rapidement cette propriété et se montre au microscope sous l'aspect d'un batonnet Gram négatif. Cela serait dû au fait que les cultures s'autolysent très rapidement d'après DUBOS. Au microscope, sur des étalements, il apparait généralement isolé ou quelquefois rangé par quatre ou cinq en petites palissades. Dans les cultures de deux ou trois jours, on voit se former de nombreuses spores assez grosses, ovoïdes, dont le centre est clair et la périphérie foncée.

STOKES et WOODWARDS, en 1942, complétèrent les recherches de DUBOS et obtinrent ainsi 24 nouvelles souches dont 7 produisirent des substances douées d'un effet lytique vis-à-vis du staphylocoque doré, du Bacillus subtilis.

CULTURE DU BACILLE : OBTENTION DE LA TYROTHRICINE

En culture sur milieu solide (gélose), Bacillus brevis donne de petites colonies circulaires, plates, à bord net, de couleur blanche et d'un brillant perlé caractéristique.

En bouillon, il donne un léger nuage, une pellicule superficielle fine et un sédiment. Ces cultures sont strictement aérobies. Elles sont faites soit en profondeur (WOODWARDS-STOKES) soit en surface (BROCH-JACOB).

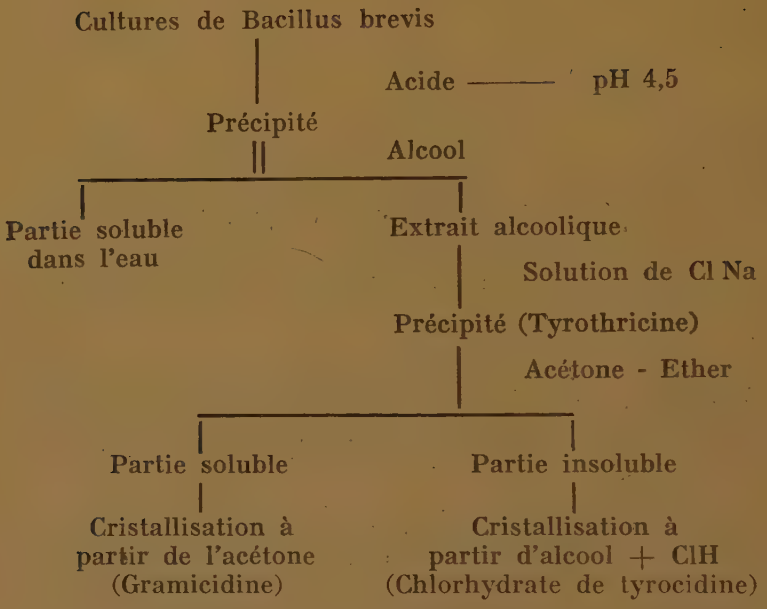
Les meilleurs rendements de production de tyrothricine sont obtenus avec une épaisseur optima de liquide comprise entre 1 et 2 centimètres, liquide contenant soit du corn steep glucosé, soit, mieux, de l'eau peptonée glucosée à laquelle on ajoute divers sels minéraux apportant des ions Na - Ca - PO 4 - SO 4...

Le bacille ne se développe bien qu'entre pH 6,8 et pH 8,5, un net optimum étant situé à pH 7, pH 7,5. Mais, en vieillissant, le pH des cultures s'élève.

La température du milieu agit également sur le développement des cultures de Bacillus brevis. D'après les travaux américains, le meilleur rendement se trouve entre 35° et 40° avec un optimum à 37°, sauf pour la souche de GAUSE où l'optimum est aux environs de 41°. Quant à la durée d'incubation, d'après les expérimentations françaises et américaines, elle influe également sur la production de la tyrothricine. On note une nette ascension jusqu'au septième jour, une augmentation assez faible du septième au douzième jour où l'on enregistre un optimum, puis une baisse assez lente ensuite.

L'obtention de la tyrothricine est relativement simple.

Elle se schématise ainsi selon la technique de DUBOS :



Ainsi, à partir d'une culture de Bacillus brevis faite en surface, dans un milieu liquide contenant de l'eau peptonée glucosée à laquelle on ajoute divers sels minéraux, laissée à l'étuve à 37° de sept à douze jours, le produit actif obtenu est précipité par de l'acide chlorhydrique après hydrolyse ; le précipité séché est traité par l'alcool qui dissout la tyrothricine, puis la substance est soumise alors à des opérations successives de purification.

CHAPITRE II

LA TYROTHRICINE

Propriétés physiques

La tyrothricine se présente sous l'aspect d'une poudre blanc grisâtre, d'autant plus blanche qu'elle est dépourvue d'impuretés. Elle est insoluble dans l'eau, l'éther, le benzène, le chloroforme, le toluène, mais soluble dans l'alcool et l'acétone. On peut faire avec les solutions alcooliques de tyrothricine des suspensions dans l'eau distillée ou l'eau glucosée qui restent stables pendant 6 à 8 jours. Cependant, l'existence dans l'eau d'une toute petite quantité d'électrolyte entraine la précipitation du produit. En clinique, on emploie le plus couramment ces suspensions dans l'eau distillée ou l'eau glucosée.

— La solution alcoolique offre le grand avantage de conserver ses propriétés antibiotiques pendant plusieurs mois à la température ordinaire et même après chauffage à 100° pendant une heure, d'où son emploi possible et aisé dans les pays tropicaux. Cependant, un chauffage à 120° pendant une demi heure entraine une perte de 75 % de ses propriétés antibactériennes.

— Les suspensions aqueuses, à l'encontre des solutions alcooliques, ne sont stables que de 6 à 8 jours seulement, comme nous l'avons déjà signalé. C'est la rupture de l'équilibre physique de la suspension et non pas la destruction de l'antibiotique qui entrainerait, d'après les auteurs américains, la perte de l'activité.

Propriétés chimiques

Comme nous l'avons dit plus haut, la tyrothricine est un mélange, en proportions inégales, de deux polypeptides de poids moléculaire élevé : la gramicidine (20 %) et la tyrocidine (80 %).

— La gramicidine, soluble dans l'acétone-éther et pouvant être obtenue cristallisée à partir de solutions acétoniques, est composée des amino-acides suivants : valine, leucine, tryptophane, glycocolle, alamine et éthanolamine. C'est un polypeptide qui ne contient aucun groupe amine ou carboxyle libre.

— La tyrocidine, au contraire, insoluble dans l'acétone-éther et pouvant être obtenue sous forme de cristaux (chlorhydrate de tyrocidine) à partir de solutions alcooliques auxquelles on a ajouté quelques gouttes d'acide chlorhydrique, est un polypeptide qui possède des groupements amines basiques libres.

La tyrothricine est douée des réactions ordinaires des protéines : Millon - Voisenet - biuret - xanthoprotéine et contient environ 14,1 % d'azote en moyenne (taux déterminé par la méthode de Kjeldahl).

A travers les membranes de collodion, le principe actif ne dialyse pas. Les préparations, après passage sur filtre Berkefeld se montrent moins actives qu'auparavant, tandis qu'après passage sur bougie Chamberland, elles perdent totalement leur activité.

Propriétés antimicrobiennes in vitro

L'activité antibactérienne de la tyrothricine a pu être déterminée au laboratoire par plusieurs méthodes :

1° La méthode des tubes de bouillon de culture (Broch) ;

2° La méthode des suspensions microbiennes (Dubos) ;

3° La méthode des cultures de tissu (Herrel et Dorothy Heilman).

Nous ne rentrerons pas dans le détail de ces différents procédés qui dépasserait le cadre de notre étude.

Les résultats obtenus montrent que l'action antimicrobienne de l'antibiote s'exerce particulièrement sur les germes prenant le Gram. En effet, l'addition de petites doses de tyrothricine à des bouillons de culture de cocci Gram positifs empêche le développement de ceux-ci.

Le germe le plus sensible à la bactériostase est le pneumocoque, au point qu'une quantité de 0,5 à 2,5 microgrammes de l'antibiotique arrête son développement. Ensuite viennent, par ordre

de sensibilité décroissante, les différents streptocoques, le bacille diphtérique, la bactéridie charbonneuse et différentes souches de staphylocoques. D'autre part, certains germes anaérobies comme Cl. septicum, B. tetani sont également très sensibles à la tyrothricine.

En revanche, les microbes aérobies Gram négatifs tels que gonocoque, colibacille, méningocoque non seulement ne sont pas influencés dans leur croissance par la présence de l'antibiote, mais encore peuvent sécréter dans des filtrats de culture un produit capable de l'inhiber.

D'après M. le professeur PREVOST, de l'Institut Pasteur cependant, des germes anaérobies Gram négatifs se montrent très sensibles à la tyrothricine. Ainsi, le bacille fusiforme, agent de l'angine de Vincent, de la stomatite ulcero-membraneuse, ne lui résiste pas.

En ce qui concerne le bacille de Koch, ses différentes variétés : type humain, type bovin et type aviaire, sont touchées par l'antibiote, comme l'a montré R. DUBOS grâce à sa méthode de culture rapide. En effet, 1/4 de microgrammes de tyrothricine par centimètre cube de milieu de cultures de B. K. aviaires suffit à entraver leur développement.

A cette action bactériostatique, s'ajoute un pouvoir bactéricide vis-à-vis des cocci Gram positifs si la tyrothricine se trouve en concentration suffisante. Ces concentrations varient avec les différents germes auxquels on a affaire. Ainsi, tandis que le pneumocoque, le streptococcus viri-

dans, certains streptocoques hemolytiques ne sont tués qu'avec 0,01 mg de l'antibiotique pour 10^9 cellules, certains autres streptocoques hemolytiques ne succombent qu'avec une quantité comprise entre 1 à 5 mg.

Enfin, nous devons signaler une certaine action bactériolytique de la tyrothricine vis-à-vis des pneumocoques et des staphylocoques, mais non des streptocoques.

Il n'y aurait donc pas de parallélisme entre la bactériolyse et la bactéricidie. Cet effet lytique apparait comme un phénomène secondaire, dû à des enzymes autolytiques labiles présentes dans le corps cellulaire, car en chauffant les pneumocoques et les staphylocoques, la lyse ne se produit plus. Le chauffage détruit donc les enzymes autolytiques que normalement l'antibiote se contente d'activer.

Les actions bactériostatique et bactéricide paraissent provenir d'un trouble du métabolisme de la cellule bactérienne : l'inactivation de la glucose — deshydrogénase en fournit la preuve à la théorie de R. Dubos. En effet, les cocci Gram positifs, mis à l'étuve à 37° dans un milieu contenant de la tyrothricine perdent leur pouvoir de réduire le bleu de méthylène en présence de glucose.

En outre, l'antibiote n'a aucune influence sur la glucose-deshydrogénase chez les cocci Gram négatifs.

On peut ainsi se servir de la tyrothricine pour différencier et isoler les germes Gram négatifs,

tyrothricino-résistants, en culture avec des germes Gram positifs.

Nous devons ajouter que les deux polypeptides constituants offrent une certaine différence quant à leurs propriétés biologiques : si la gramicidine a une action bactériostatique beaucoup plus marquée que la tyrocidine, elle n'exerce pas, comme celle-ci, d'effets bactéricide et bactériolytique. D'autre part, la tyrocidine, à l'encontre de la gramicidine, semble à fortes concentrations inactiver légèrement les organismes Gram négatifs.

Enfin, la présence de bouillon de viande, de sang, de sérum, de lait ou d'extraits de tissus (éléments riches en protéines) diminue considérablement et même neutralise l'activité antimicrobienne de la tyrothricine et de la tyrocidine mais non de la gramicidine. Ce fait serait dû à la précipitation de la substance active par les électrolytes contenus dans les produits sus-cités.

Certains facteurs entrainent des variations dans l'activité antibactérienne de la tyrothricine in vitro. Cette activité est d'autant plus marquée que la concentration est plus élevée, que le pH se trouve entre 5,5 et 6 et qu'enfin la température est à 37°, l'action antimicrobienne diminuant au fur et à mesure que le thermomètre descend pour être pratiquement nulle à 0°. Il y a donc, en ce qui concerne cette dernière constatation, une analogie avec la pénicilline ; or, si celle-ci se détitre assez rapidement à 37°, à cette même température, la tyrothricine se conserve stable.

Propriétés antimicrobiennes in vivo

D'après ses expériences faites in vivo, Dubos a montré que la tyrothricine, en émulsion aqueuse, injectée à la dose de 2 mg. dans le péritoine de la souris protège l'animal auquel on a inoculé par la même voie 1.000 à 10.000 doses mortelles de 5 souches différentes de pneumocoques. Il en est de même pour les streptocoques. En revanche, des injections de l'antibiotique ne protègent pas les animaux inoculés avec des germes Gram négatifs, ce qui confirme les résultats obtenus in vitro. Dubos pensa alors avoir découvert un agent bactéricide puissant capable d'être employé dans le traitement des grandes infections à Gram positifs ; malheureusement sa toxicité par voie parentérale, comme nous le verrons plus loin, n'a pas autorisé son emploi dans ce genre de maladie.

Rammelkamp a établi également que l'action de la tyrothricine est efficace dans les pleurésies purulentes streptococciques déterminées expérimentalement chez le lapin, sauf si l'intervalle de temps séparant l'injection de l'antibiotique de l'infection dépasse 18 heures car, dans ce cas, l'animal meurt par extension de l'infection.

En revanche, les affections de la plèvre ou des articulations dûes à des staphylocoques se montrent beaucoup plus résistantes aux doses non irritantes de tyrothricine.

Gause et Brazhnikova, après avoir lacéré puis infecté avec du Cl. Welchii des plaies de muscles de cobaye, les ont traitées avec de la gramicidine S. Ils ont ensuite suturé ces plaies et ont

constaté que la mortalité n'atteignait que 5 % chez les animaux traités, tandis qu'elle dépassait 50 % chez les témoins.

En plus de cette action antimicrobienne, la tyrothricine est douée d'une action trophique cellulaire :

Dubos a observé en effet qu'elle active nettement la croissance des cellules lorsqu'elle est au contact d'une culture de tissus. A Moscou, Gause et Brazhnikova ont montré également par la méthode des empreintes sur des lames de verre qu'à la surface des plaies traitées régulièrement et abondamment à la Gramicidine S, le développement des fibroplastes et des macrophages était très actif.

Toxicité

Comme nous venons de le dire au paragraphe précédent, la tyrothricine possède un effet toxique considérable dû principalement à l'action destructive qu'elle exerce sur les hematies. Les premières expériences d'Herrel et Dorothy Heilman ont montré qu'un taux très faible de produit actif (0,01 mg. de tyrothricine par cm^3) suffit à entrainer en une heure et à 37°5 la lyse des suspensions à 1 % de globules rouges de lapin. Une concentration 10 fois moindre provoque encore une hémolyse complète en 24 heures. La présence ou l'absence de complément, l'addition de sérum ne modifient en rien le déclanchement de l'hémolyse. Ces deux auteurs ont ensuite expérimenté avec les deux composants de la tyrothri-

cine et ont établi que, si la tyrocidine a un effet hémolytique plus rapide que la gramicidine, cette dernière est douée d'un pouvoir destructeur beaucoup plus élevé à l'égard des globules rouges.

On s'est alors efforcé de neutraliser cette propriété sans nuire à l'activité antibactérienne. Il fallut attendre l'année 1945 pour que LEWIS, aux Etats-Unis, obtienne des résultats intéressants en traitant la tyrothricine par le formol. Ainsi, il est arrivé à diminuer de 80 à 90 % l'activité hémolytique et seulement de 50 % l'activité antibiotique. En opérant de la même façon sur la gramicidine, il a obtenu une diminution comparable de l'activité hémolytique alors que l'activité antibiotique reste la même qu'auparavant.

LEURQUIN, en Suisse, est arrivé aux mêmes constatations. LAWRENCE et THOMPSON ont utilisé des solutions de glucose qui protègent les hématies contre de nombreux agents hémolytiques ; malheureusement, les concentrations en dextrose nécessaires pour arrêter l'activité hémolytique sont trop élevées pour que l'on puisse injecter le mélange dans le sang des animaux et de l'homme.

Enfin, FRAENKELSCONRAT, LEWIS, DIMICK, EDWARDS, REITZ et FERREL sont arrivés à obtenir un dérivé succinique, hydrosoluble, d'une innocuité complète en injections intraveineuses bien qu'il présente encore un léger effet hémolytique in vitro.

Sur les autres éléments cellulaires de l'organisme, la tyrothricine n'a pas l'action nocive, sauf à des concentrations très élevées qui dépas-

sent d'ailleurs largement les concentrations thérapeutiques.

Deux auteurs, cependant, HEULE et LITTLE ont observé que l'antibiotique à un taux de 10 microgrammes par cm^3 diminue et même arrête la mobilité des spermatozoïdes.

D'après ce qui vient d'être dit, on comprend aisément que la tyrothricine est particulièrement toxique si on l'injecte par voie intraveineuse. Les nombreuses expériences faites sur divers animaux de laboratoire et sur des chiens ont montré qu'une injection de 1 à 2 mg. par kilogramme de poids vif provoque la mort dans un espace de temps relativement court et l'on trouve à l'autopsie des lésions congestives et hémorragiques sur différents viscères, notamment au niveau de l'estomac, de l'intestin, des reins et de la rate. Les injections par voie intradermique, sous-cutanée et intramusculaire à des taux allant de 0,01 à 0,1 mg. provoquent la formation d'abcès stériles.

Les animaux supportent déjà mieux les injections intrapéritonéales et pour entrainer la mort, il faut opérer à des doses beaucoup plus importantes, dépassant les doses thérapeutiques. Per os, la tyrothricine est dépourvue de toxicité, mais, étant rapidement détruite dans le tube digestif, elle est sans efficacité.

En application locale enfin, sur la peau, même à de très grandes concentrations, l'antibiote n'entraine aucune réaction, même si l'on a produit au préalable un traumatisme. Au cours de notre expérimentation, nous n'avons jamais

observé de phénomènes toxiques sur les animaux dont certains pourtant présentaient de grandes érosions du tégument.

Sur les muqueuses, les solutions dont les concentrations dépassent 0,5 mg. par centimètre cube sont quelquefois irritantes ; aussi, ne doit-on pas dépasser ce chiffre en clinique. Certains auteurs signalent cependant qu'une injection d'une solution normale de tyrothricine dans l'utérus d'une vache atteinte d'endométrite catarrhale purulente peut être suivie d'un choc parfois alarmant qui se produit une heure après l'injection, dure deux à trois heures et se traduit par de l'hyperthermie, des frissons, du décubitus, puis tout rentre dans l'ordre. Mais, même appliquée sur les muqueuses, la tyrothricine ne passe pas dans le sang. On pense que ce fait est dû à la grosseur de la molécule de l'antibiote.

Mode d'administration

Du paragraphe précédent concernant la toxicité de la tyrothricine découle son mode d'emploi.

On ne doit jamais l'administrer par voie sanguine puisqu'elle est très hémolytique, ni par voie orale car, dépourvue alors de toxicité, elle est par contre inactive.

Antibiotique de surface, il convient donc de l'employer uniquement en applications locales sur la peau ou les muqueuses et en injections dans les cavités revêtues d'une muqueuse (sinus) ou dans les diverses séreuses (pleurale, péritonéale, articulaire) pour effectuer un lavage.

D'autre part, la tyrothricine qui a une action sept fois plus rapide que la pénicilline et dix fois plus rapide que les sulfamides n'est indiquée que dans les infections déterminées par les cocci prenant le Gram : germes aérobies mais aussi un grand nombre de germes anaérobies. On a donc intérêt à déterminer avant le traitement les espèces microbiennes auxquelles on a affaire.

Comme l'antibiotique a une faible diffusibilité due à la grosseur de sa molécule, on doit l'amener directement en contact avec les germes en ouvrant le foyer d'infection.

Diverses préparations de tyrothricine utilisées en clinique

La tyrothricine est actuellement utilisée en clinique sous diverses formes qui toutes, sauf les suspensions aqueuses, sont stables et peuvent être conservées indéfiniment à la température ordinaire :

1° Solutions alcooliques de titre quelconque, en général de 10 à 25 mg. par centimètre cube (dans de l'alcool à 95°), délivrées dans le commerce en flacons de 20 et 10 cc. ou en ampoules de 2,5 et 1 cc. Ces solutions sont rarement employées pures, quelquefois en dermatologie (en badigeonnages) ;

2° Solutions alcooliques diluées. Dans ce cas, on dilue les solutions précédentes dans de l'alcool à 70° afin d'obtenir une solution alcoolique titrant de 0,1 à 1 % ;

3° Suspensions aqueuses. — Il convient le plus souvent de diluer les solutions alcooliques mères dans de l'eau distillée ou de l'eau glucosée (mais non dans de l'eau contenant des électrolytes qui font précipiter le produit actif). Afin d'obtenir le maximum de stabilité des suspensions, il est recommandé de verser lentement la solution alcoolique dans l'eau distillée et non l'inverse, en agitant constamment. Dans ces conditions, il se forme une suspension homogène, légèrement opalescente, stable à la température ordinaire, mais dans laquelle la tyrothricine ne conserve son activité antimicrobienne que pendant une période de 8 à 10 jours. Aussi est-il préférable de n'en préparer que la quantité voulue au moment de l'emploi. Selon les indications thérapeutiques et la susceptibilité du malade, on fait varier la dilution. Ainsi le titre des suspensions aqueuses peut s'étendre de 0,2 mg. par centimètre cube (en ophtalmologie) à 0,5 mg. par centimètre cube (en chirurgie, dermatologie, gynécologie) ;

4° Préparations sèches représentées par un mélange allant de 0,5 à 5 % de tyrothricine avec du sous-nitrate de bismuth utilisé en médecine humaine en pulvérisations pour les diphtéries et les porteurs de germes, avec de l'acide borique employé en particulier en insufflations vaginales et en applications sur les plaies et ulcères ;

5° Suspensions huileuses titrant de 0,5 à 1 mg. par centimètre cube, préparées extemporanément en agitant un mélange convenable de solutions alcooliques mères et d'huile de paraffine. Ces suspensions peuvent être maintenues stables par

l'addition d'une petite quantité de laurylsulfonate ou de naphtène sulfonate de sodium ;

6° Collutoires. — Pastilles que les malades doivent laisser fondre lentement dans la bouche en stomatologie humaine, la tyrothricine conservant son activité en présence de la salive si la concentration est dix fois plus élevée ;

7° Pansements adhésifs en dermatologie, chirurgie ;

8° Ovules à 1 pour 2.000 en gynécologie vétérinaire ;

9° Pommades enfin, mais nous devons ouvrir ici une parenthèse :

Des travaux d'ANDERSON qui a étudié un certain nombre d'excipients pouvant servir de support à la tyrothricine, il ressort que l'antibiotique perd toute activité si on l'incorpore dans des pommades ordinaires. Aussi, à la suite de leurs recherches, des auteurs américains ont-ils trouvé de nombreux supports facilitant la diffusion et la pénétration des pommades. Ce sont des bases spéciales hydrosolubles, combinées au propylène ou au diéthylène-glycol. La tyrothricine garde alors sa stabilité et peut diffuser et pénétrer dans les tissus.

Avant de terminer cette première partie, nous allons exposer en résumé, les divers avantages que la tyrothricine présente sur la pénicilline en applications locales :

1° Elle est thermostable et se conserve indéfiniment en solution alcoolique ;

2° Elle a une action sept fois plus rapide, à concentration égale ;

3° Elle n'est pas altérée par les tissus qui la tolèrent bien, même à des concentrations élevées et conserve longtemps in situ ses propriétés bactériostatiques ;

4° Elle ne provoque pas d'allergie, contrairement à la pénicilline, propriété qui permet, en cas de plaies atones, une longue poursuite du traitement ;

5° Elle est douée d'un pouvoir cicatrisant que n'a pas la pénicilline ;

6° Enfin, les suspensions de tyrothricine, grâce à leur faible pouvoir tensio-actif et à leur faible tension superficielle, adhèrent aux anfractuosités des plaies.

Quelques indications

En médecine humaine, la tyrothricine est indiquée :

— En Chirurgie, dans les suppurations des tissus mous, les ulcères et blessures infectées, dans les soins pré et post-opératoires, dans les suppurations osseuses et dans les pleurésies purulentes.

— En Stomatologie et comme traitement local de la diphtérie et des porteurs de germes.

— En Oto-rhino-laryngologie.

— En Ophtalmologie.

— En Dermatologie.

— En Urologie.

— En Gynécologie.

En médecine vétérinaire, on utilise et on essaie la tyrothricine dans le traitement :

— des mammites chroniques des bovidés dûes à Streptococcus agalactiae.

— des métrites et vaginites.

— des infections locales à germes Gram positifs : ulcères, fistules, plaies infectées, blessures de guerre, suppurations osseuses, synovites et arthrites suppurées, sinusites...

— Enfin en Dermatologie, Otologie et Ophtalmologie...

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS OBTENUS EN CLINIQUE AVEC LA TYROTHRICINE

CHAPITRE PREMIER

EN OTOLOGIE

Nous avons utilisé dans le traitement de l'otite externe non parasitaire ou catarrhe auriculaire des carnivores domestiques la préparation suivante :

Tyrothricine	0 g. 20
Scuroforme	5 g.
Alcool	10 g.
Propylène-glycol q. s. p.	100 g.

le scuroforme étant l'anesthésique local destiné à calmer le prurit générateur de nouvelles lésions.

Il s'agit là d'une affection le plus souvent chronique du conduit auditif externe, mais qui, parfois, est vraiment aiguë quand elle accompagne par exemple certaines maladies infectieuses comme la maladie de Carré chez le chien.

Dans le catarrhe aigü ou les poussées aigües du catarrhe chronique, on observe une inflammation plus ou moins violente du tégument dont les plis sont ulcérés, excoriés par place, avec une sécrétion abondante, liquide et nauséabonde, de coloration claire, entrainant une douleur très prononcée à la palpation.

Aucun des nombreux traitements proposés jusqu'alors n'a donné de grandes satisfactions et nous devons remarquer que c'est surtout dans les manifestations aigües, suintantes que notre thérapeutique est motivée.

La plupart des auteurs considérant cette otite comme une affection d'origine eczémateuse, le rôle de la tyrothricine sera d'une part d'arrêter le développement des germes d'infection secondaire sur la lésion qui représente pour eux un bon milieu de culture et d'autre part d'entrainer la cicatrisation, grâce à ses propriétés trophiques.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu malheureusement pratiquer des examens bactériologiques avant nos essais de traitement.

Cependant, on a affaire en général dans cette affection à des germes banaux.

OBSERVATION I

Chatte de race commune, 15 mois, robe blanche, présentée à la consultation le 5 janvier 1949 et hospitalisée pour catarrhe auriculaire bilatéral aigü sécrétant dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : La propriétaire de l'animal a remarqué depuis quelques jours l'existence d'une grande quantité de pus dans les deux oreilles et d'une douleur provoquée par la pression de la base des conduits auditifs.

Un prélèvement effectué en vue de la recherche systématique de parasites est négatif. Nous décidons alors d'entreprendre un traitement à base de tyrothricine.

Le 6 janvier 1949 : L'écoulement purulent est beaucoup plus abondant dans l'oreille droite que dans l'oreille gauche. La peau des conduits auditifs est érythémateuse.

L'intérieur des oreilles est nettoyé avec un tampon de coton sec. Nous enlevons de cette façon une petite quantité de cérumen brun chocolat et du pus sanguinolent dégageant une mauvaise odeur. Après avoir rendu bien nets les deux conduits auditifs, nous instillons quelques gouttes de la préparation de tyrothricine sus-citée.

Le 7 janvier : L'oreille gauche présente un écoulement purulent moins abondant. En malaxant la base de cette oreille entre les doigts, nous pouvons cependant entendre un bruit caractérisant la présence d'un liquide. Nous en retirons d'ailleurs une certaine quantité avec un tampon de coton. Le pus est sanguinolent. Nous observons d'autre part une abondante otorrhée à droite et l'exsudat purulent stagnant dans ce conduit auditif est bien visible.

Après avoir enlevé avec un tampon de coton la plus grande quantité possible de liquide, nous instillons quelques gouttes de la solution de tyrothricine dans les deux oreilles.

Le 8 janvier : L'otorrhée bilatérale persiste, mais surtout à droite. Même traitement.

Le 9 janvier : Dans l'oreille droite, le pus est moins sanguinolent, plus concret. L'oreille gauche présente à peu près le même aspect que la veille. Le traitement est renouvelé.

Le 10 janvier : L'oreille droite est encore le siège d'un écoulement purulent, mais celui-ci est moins abondant. A gauche, nous observons également une amélioration. En effet, un tampon de coton introduit au fond du conduit auditif gauche en ressort très légèrement souillé de pus. Même thérapeutique.

Le 11 janvier : L'otorrhée à droite est beaucoup moins abondante. En examinant le fond du conduit auditif de ce côté, nous n'apercevons plus de liquide purulent dont la présence n'est décelée qu'avec un tampon de coton. A gauche, l'otorrhée a disparu. Même traitement.

Le 12 janvier : Nouvelle amélioration, l'oreille droite ne présente plus qu'un écoulement discret ; l'oreille gauche est guérie ; de ce côté, l'écoulement est complètement tari. Même thérapeutique.

Le 13 janvier : Nous instillons dans le conduit auditif gauche quelques gouttes de glycérine iodée. A droite, une petite quantité de pus étant encore enlevée avec un tampon de coton, nous poursuivons les instillations de 3 à 4 gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 14 janvier : Même traitement que la veille : instillation de quelques gouttes de glycérine iodée dans l'oreille gauche qui ne suppure plus et de la solution de tyrothricine à droite où l'on observe encore un très léger suintement.

Le 15 janvier : Même constatation clinique et même thérapeutique.

Le 16 janvier : L'animal est laissé au repos pour voir si l'écoulement très discret de son oreille droite ne va pas augmenter.

Le 17 janvier : L'otorrhée n'est pas plus abondante dans le conduit auditif droit d'où nous ne retirons avec un tampon de coton qu'une très minime quantité de liquide légèrement sanguinolent. Nous instillons encore de ce côté quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 18 janvier : Absence de liquide dans les deux oreilles. Nous poursuivons tout de même le traitement.

Le 19 janvier : Les conduits auditifs sont nets. L'animal guéri quitte les hôpitaux.

Dix mois plus tard, l'affection n'avait pas récidivé.

Conclusion : Le traitement à la tyrothricine a eu un résultat favorable.

OBSERVATION II

Chien Cocker, 2 ans et demi, robe noire, étoile blanche au poitrail, présenté à la consultation le 24 mars 1949 et hospitalisé pour catarrhe auriculaire droit aigu sécrétant dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs. L'animal souffre de son affection auriculaire depuis deux mois environ et n'a jamais reçu de soins.

Le 25 mars 1949 : Otorrhée purulente abondante à droite. Présence d'un bourrelet formé par les replis inférieurs de l'oreille au niveau de l'orifice externe témoignant l'ancienneté relative de l'affection. Au fond du conduit auditif, la peau est enflammée, suintante et rougeâtre. La pression de la base de l'oreille engendre une grande douleur que l'animal extériorise par des plaintes.

Traitement : Nettoyage du conduit auditif avec un tampon de coton sec et instillation de quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 26 mars : L'otorrhée purulente persiste ainsi que la douleur. Même traitement.

Le 27 mars : Même observation et même thérapeutique que la veille.

Le 28 mars : L'otorrhée persiste, mais le pus est moins épais, plus fluide, légèrement jaunâtre. Nous observons les mêmes lésions suintantes. Le traitement est renouvelé.

Le 29 mars : Nous recueillons toujours avec un tampon de coton un liquide sero-purulent jaunâtre. La peau du conduit auditif est sensiblement moins enflammée. La douleur persiste. Même traitement.

Le 30 mars : L'écoulement est moins abondant. Même thérapeutique.

Le 31 mars : Nous remarquons une amélioration sensible. L'écoulement est discret, se fonce, prend une coloration jaune brunâtre. Nous poursuivons le même traitement.

Le 1er avril : L'amélioration continue. Le conduit auditif est beaucoup moins enflammé. Le suintement est de plus en plus discret. Mais l'otalgie, bien qu'atténuée, persiste encore. Même traitement.

Le 2 avril : Nous notons une otorrhée jaune brunâtre très discrète. L'inflammation est peu marquée. Nous poursuivons le traitement.

Le 3 avril : Même observation et même traitement que la veille.

Le 4 avril : L'amélioration se poursuit, mais la pression des doigts au niveau de la base du conduit auditif provoque toujours des plaintes de l'animal. Même thérapeutique.

Les 5 et 6 avril : Otorrhée de plus en plus discrète. Le tégument du conduit auditif que nous pouvons apercevoir est presque normal. Nous instillons encore quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 7 avril : L'otorrhée est insignifiante. La peau du conduit auditif a recouvré l'aspect d'une peau saine. Même thérapeutique.

Le 8 avril : L'écoulement est tari. Nous renouvelons tout de même le traitement.

Le 9 avril : Le chien est guéri et son propriétaire vient le chercher. Nous lui remettons une ordonnance prescrivant des instillations de glycérine iodée pour parfaire la guérison.

Cependant, le propriétaire nous signale un mois plus tard que l'affection vient de récidiver, mais avec une moins grande intensité.

Conclusion : La tyrothricine a amené dans ce cas une guérison incomplète. Peut-être aurait-il été nécessaire de poursuivre le traitement plus longtemps pour éviter la récidive.

OBSERVATION III

Chien des Pyrénées, 9 ans, robe blanche avec taches grises sur la tête, présenté le 22 février 1949 à la consultation et hospitalisé pour catarrhe auriculaire gauche chronique suintant, dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : Cet animal avait déjà été admis dans les hôpitaux vers le 15 décembre 1948 pour le même motif.

Un traitement à base d'oxyde de zinc — Dagénan avait amené à cette époque une amélioration sensible. Mais le chien avait été repris le 23 décembre au moment des vacances de Noël. L'affection s'étant aggravée, l'animal est ramené à l'Ecole le 21 février 1949.

Nous constatons un écoulement assez abondant au niveau de l'oreille gauche, ainsi qu'une otalgie accusée.

Le 23 février : Après avoir coupé les poils de la base de l'oreille gauche, nous nettoyons le conduit auditif avec un tampon de coton sec.

Les 24 et 25 février : Nous nous contentons de pratiquer un nettoyage de l'oreille pour pouvoir nous rendre bien compte du degré de la lésion.

Le 26 février : Le conduit auditif présente un écoulement muco-purulent brunâtre dégageant une odeur nauséabonde.

Des formations noirâtres sont adhérentes au tégument qui tapisse la base de l'oreille. La lésion est très douloureuse : l'introduction d'un tampon de coton dans le conduit auditif provoque de fortes plaintes et des mouvements de défense. Après avoir nettoyé l'oreille à sec, nous instillons quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Les 27 et 28 février, 1er mars : Même observation clinique et même traitement.

Le 2 mars : L'oreille semble moins douloureuse, mais l'otorrhée persiste, de coloration jaune brunâtre. Le tégument du conduit auditif présente des zones foncées bleuâtres et d'autres zones rouges, suintantes, laissant soudre un peu de sang. Nous poursuivons le nettoyage et les instillations de la solution de tyrothricine.

Le 3 mars : Les lésions auriculaires sont stationnaires. Même thérapeutique.

Le 4 mars : L'otorrhée a diminué, mais l'on observe toujours des formations brunâtres adhérentes au tégument.

Nous renouvelons le traitement.

Les 5 et 6 mars : Pas de nouvelle amélioration. Même traitement.

Le 7 mars : Les lésions sont stationnaires. Nous remarquons toujours les zones enflammées au fond du conduit auditif.

Même thérapeutique.

Les 8 et 9 mars : Mêmes constatations cliniques. Nous poursuivons cependant le traitement à la tyrothricine.

Le 10 mars : L'otorrhée, quoique moins abondante, persiste. Après avoir nettoyé à sec, on applique dans le conduit auditif un tampon de coton imbibé de la solution de tyrothricine pour maintenir l'antibiotique au contact du foyer.

Le 11 mars : Nous observons toujours des zones enflammées suintantes rebelles à la thérapeutique. Le traitement de la veille est poursuivi.

Les 12 et 13 mars : Nous ne notons aucun changement dans l'état des lésions, mais continuons tout de même les instillations.

Le 14 mars : L'otorrhée persistant, bien que moins abondante, les lésions étant stationnaires, la douleur étant toujours présente, nous abandonnons le traitement à la tyrothricine.

Par la suite, des traitements divers ont été employés sans résultats favorables.

Les 15, 16 et 17 mars : Instillation d'eau blanche additionnée de Laudanum de Sydenham, puis introduction dans le conduit auditif du mélange : Acide borique - Camphre - Dagénan à parties égales.

Les 18, 19, 20, 21, 22 mars : Traitement local à l'aspergilline.

Les 23, 24, 25, 26, 27 mars : Instillation de quelques gouttes d'une solution de tanin à 1 %.

Les 28, 29, 30, 31 mars : Instillation de quelques gouttes d'une solution de lugol.

Les 1, 2 et 3 avril : On reprend le traitement du 15 mars.

Les 4, 5 et 6 avril : On utilise le nitrate d'argent à 1 %.

Devant l'échec de ces divers traitements, on décide de pratiquer une opération chirurgicale qui permettra, pense-t-on, une inspection plus aisée. Cette intervention ne révèle aucune lésion importante du conduit auditif et les soins pratiqués par la suite n'amènent aucun résultat.

Conclusion : Dans ce cas, la tyrothricine n'a amené qu'une légère amélioration passagère ; son action semble donc avoir été très modeste.

OBSERVATION IV

Chienne Beagle, 4 ans et demi, présentée à la consultation le 31 janvier 1949 et hospitalisée pour catarrhe auriculaire droit chronique suintant, dans le Service des Maladies cutanées et parasitaires.

L'animal souffre de son affection depuis six mois environ.

Le 1er février : Le conduit auditif droit présente un léger écoulement noirâtre, visqueux et nauséabond. L'oreille gauche est indemne. Après avoir nettoyé à l'alcool le conduit auditif malade, nous instillons quelques gouttes de la préparation :

Laudanum de Sydenham .. .. cinq grammes
Eau blanche .. .. 150 g.

Nous séchons et saupoudrons ensuite avec un mélange d'oxyde de zinc-dagénan que nous faisons pénétrer dans l'oreille à l'aide d'un tampon de coton porté par un stylet.

Les 2, 3, 4, 5, 6 février : Aucune amélioration n'est observée. L'otorrhée est toujours visible. Nous abandonnons alors le traitement indiqué ci-dessus pour employer la tyrothricine.

Le 7 février : Nous nettoyons le conduit auditif avec un tampon de coton sec et enlevons ainsi une grande quantité d'une matière noirâtre, visqueuse et nauséabonde. Nous instillons ensuite quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 8 février : Même constatation clinique et même traitement.

Les 9 et 10 février : L'otorrhée diminue sensiblement, mais la douleur persiste. Nous poursuivons le traitement.

Le 11 février : Un dépôt foncé et malodorant est observé dans l'oreille malade. Nous l'enlevons avec un tampon de

coton et instillons ensuite dans le conduit auditif quelques gouttes de la solution de tyrothricine deux fois dans la journée.

Le 12 février : Nous remarquons encore une amélioration dans l'état de la lésion. L'otalgie a diminué d'intensité. Le traitement de la veille est renouvelé.

Le 13 février : On laisse l'animal au repos.

Le 14 février : L'écoulement est minime, mais non tari complètement. Nous arrêtons alors le traitement à la tyrothricine qui a duré sept jours pour employer l'eau picriquée.

Les 15, 16, 17, 18, 19, 20 févier : L'état est stationnaire après le traitement à l'eau picriquée.

Le 21 février : L'oreille droite présente toujours un léger dépôt brunâtre. Elle est, d'autre part, le siège d'un prurit très net (réflexe otopodal bien marqué). Nous entreprenons alors un traitement au terpsacol pour lutter contre une infestation parasitaire éventuelle.

Le 22 février : Même traitement.

Le 23 février : La douleur fait suite au prurit. Pour calmer cette otalgie, nous instillons dans l'oreille malade de la glycérine cocaïnée à 2 %.

Le 24 février : Même thérapeutique.

Le 25 février : Nous poursuivons le traitement en y ajoutant l'autohémothérapie pour lutter contre la diathèse eczémateuse : nous injectons ainsi 2 cc. de sang frais.

Les 26 et 27 février : Même pratique que la veille.

Le 28 février : Les lésions ne s'étant pas améliorées, nous changeons de traitement pour faire des instillations d'eau alunée à 1 %.

Les 1er, 2, 3 mars : Même thérapeutique.

Le 4 mars : Aucun changement n'est observé dans l'état des lésions. Nous faisons dans l'oreille malade des pulvérisations d'eau alunée avec la lampe de Lucas-Champio-

nière suivies d'applications dans le conduit auditif du mélange : Dermatol - Acide borique - Dagénan à parties égales.

Le 5 mars : Même traitement. Le propriétaire venant chercher son animal, nous lui conseillons de poursuivre le traitement chez lui, par tranches de huit jours, en alternant les préparations suivantes : Lavage au permanganate de potassium et application du mélange Dermatol - Acide borique - Dagénan à parties égales d'une part et instillations d'eau picriquée d'autre part.

Conclusion : Ici aussi, la tyrothricine n'a amené qu'une amélioration très passagère sans parvenir à tarir l'écoulement.

OBSERVATION V

Chien Epagneul breton, 20 mois, présenté à la consultation le 25 janvier 1949 et hospitalisé pour catarrhe auriculaire droit chronique sécrétant, dans le Service des Maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : Cet animal est traité depuis trois mois avec du laudanum de Sydenham en instillation dans l'oreille malade. Simultanément, il a subi un traitement à la pénicilline. Les résultats se sont avérés négatifs. Depuis le 20 janvier, on fait des instillations de glycérine iodée sans amélioration. L'état général est bon.

Le 26 janvier : L'oreille droite présente un écoulement abondant. Le pus qui s'en échappe est épais, jaunâtre, crémeux, bien lié. La douleur est marquée. Nous nettoyons le conduit auditif avec un tampon de coton sec et instillons quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Les 27, 28, 29, 30 janvier : Même constatation clinique et même thérapeutique.

Le 31 janvier : L'otorrhée diminue sensiblement. On poursuit le traitement.

Les 1er et 2 février : L'écoulement est moins abondant. Nous instillons toujours quelques gouttes de la solution de tyrothricine.

Le 3 février : Le liquide exsudé prend une coloration différente de celle des jours précédents. Il est brun marron et toujours d'odeur nauséabonde, mais de quantité moindre. Après un lavage à l'eau savonneuse tiède, nous séchons le conduit auditif avec un tampon et instillons 5 à 6 gouttes de l'antibiotique.

Le 4 février : Le liquide trouvé dans le conduit auditif étant un peu moins abondant, mais de coloration très foncée, nous décidons de suspendre pendant quelques jours le traitement à la tyrothricine que nous suspectons d'être un peu irritant. Il est remplacé par un badigeonnage soigneux à la glycérine iodée après vidange du conduit et nettoyage à sec avec un tampon de coton.

Le 5 février : L'état général de l'animal est toujours excellent. Le traitement à la glycérine iodée est renouvelé.

Le 6 février : Même thérapeutique.

Le 7 février : L'état de l'affection restant stationnaire, nous entreprenons un traitement au nitrate d'argent pour cautériser la lésion suintante de l'oreille. Nous désinfectons d'abord avec une solution diluée de permanganate de potassium, étanchons à l'aide d'un tampon de coton et badigeonnons enfin le conduit auditif avec une solution de nitrate d'argent à 1 %.

Les 8 et 9 février : La même thérapeutique est poursuivie, mais nous ne remarquons aucune amélioration. Au contraire, l'otorrhée est redevenue abondante, l'otalgie semble plus vive car l'animal réagit de plus en plus au moment des interventions.

Le 10 février : Le traitement précédent devenant de plus en plus douloureux, on abandonne le nitrate d'argent pour employer de nouveau la tyrothricine. Celle-ci est appliquée en instillations matin et soir après nettoyage du conduit auditif avec un tampon de coton sec.

Le 11 février : Un seul traitement à la tyrothricine est effectué.

Le 12 février : L'otorrhée semble moins abondante. Nous faisons deux instillations dans la journée.

Les 13, 14, 15 février : L'écoulement diminue sensiblement. Nous renouvelons les deux traitements : un le matin, un le soir.

Le 16 février : L'amélioration observée depuis quelques jours ne semble plus progresser. On abandonne alors le traitement à la tyrothricine pour le remplacer par une simple détersion du conduit auditif à l'eau picriquée à saturation.

Par la suite, de nombreux traitements sont institués sans grands effets :

Les 17, 18, 19 février : Nous poursuivons le traitement à l'eau picriquée.

Le 20 février : L'otorrhée persiste. On utilise alors une solution d'argyrol au 25me.

Les 21 et 22 février : Le suintement reste abondant au fond du conduit auditif, mais l'otalgie est moins vive. Nous continuons le traitement à l'argyrol.

Les 23 et 24 février : Repos.

Le 25 février : Après détersion du conduit auditif au permanganate de potasse à 1/4.000, nous le saupoudrons avec la préparation :

Dermatol	4 g.
Oxyde de zinc	2 g.
Acide borique } Dagénan } ââ	1 g.

Un traitement général de choc avec l'autohémothérapie est entrepris simultanément : nous injectons ainsi à l'animal 4 cc. de son sang frais par voie sous-cutanée.

Le 26 février : Mêmes traitements.

Les 27 et 28 février : Seule la thérapeutique locale est effectuée.

Le 1er mars : Nous renouvelons le traitement local et reprenons la thérapeutique de choc en injectant 7 cc. de sang.

Le 2 mars : Simple lavage du conduit auditif à l'alcool.

Le 3 mars : Même traitement que la veille. Nous injectons en outre 5 cc. de sang par voie sous-cutanée. L'otorrhée est moins abondante.

Le 4 mars : Nous reprenons le traitement du 25 février, l'écoulement étant peu important et la douleur moins vive. Nous essayons l'hétérohémothérapie : 4 cc. de sérum de cheval sont injectés par voie sous-cutanée.

Le 5 mars : Même traitement général seulement.

Le 6 mars : Repos.

Le 7 mars : Traitement général : injection de 6 cc. de sérum de cheval, local : simple nettoyage à l'alcool.

L'otorrhée est beaucoup moins abondante.

Les 8 et 9 mars : Nous laissons au repos l'animal qui est repris par son propriétaire.

Le 10 mars : On injecte 4 cc. de sérum de cheval. En outre, jusqu'au 16 mars, on poursuit localement le traitement au Dermatol.

Le 17 mars : 4 cc. de sérum de cheval sont de nouveau injectés.

Du 16 au 20 mars : Nous instillons dans le conduit auditif quelques gouttes de la préparation suivante :

Baume Styrax Baume du Pérou	ââ	3 g.
Chloroforme		20 g.

A l'issue de ce traitement, nous observons une congestion violente du conduit auditif et le suintement est redevenu abondant.

L'animal est alors de nouveau hospitalisé.

Conclusion : L'action de la tyrothricine semble avoir été modeste, comme d'ailleurs celle des nombreux autres médicaments. L'antibiotique, bien qu'ayant amené une diminution de l'écoulement, n'a pas entraîné la guérison.

OBSERVATION VI

Chien Cocker, 3 ans, robe noire, présenté à notre consultation le 18 août 1949. Nous diagnostiquons une otite dûe vraisemblablement à la pénétration d'un épillet de graminées dans le conduit auditif, cas fréquent en Provence à cette époque de l'année.

Le propriétaire a remarqué que son chien est très agité et secoue violemment la tête depuis quelques jours.

La palpation de la base de l'oreille gauche provoque de fortes plaintes et des mouvements de défense. Nous observons en outre une légère otorrhée.

L'étiologie de l'affection est confirmée par l'opération : avec une pince fine, nous extrayons un épillet et une petite quantité d'un liquide jaune clair sanguinolent. Nous nettoyons ensuite le conduit auditif avec un tampon de coton sec porté par un stylet. Nous ordonnons enfin au propriétaire d'instiller matin et soir quelques gouttes de la solution de tyrothricine pour enrayer l'inflammation produite par le corps étranger.

Revu au bout de deux semaines, le chien ne présentait plus de symptomes d'otite : écoulement tari ; otalgie inexistante.

Conclusion : La tyrothricine a eu une action favorable dans ce cas d'otite aiguë.

CHAPITRE II

EN DERMATOLOGIE

Il nous a semblé intéressant d'essayer la tyrothricine dans le traitement d'une maladie cutanée du chien d'origine parasitaire et microbienne : la Staphylo-démodécie.

C'est une affection décalvante s'accompagnant d'abcès miliaires profonds à pus grisâtre et d'abcès lenticulaires superficiels violets à pus hémorragique. L'examen microscopique des cultures effectuées à partir du pus d'une part, des prélèvements obtenus par grattage au niveau de la peau dépilée d'autre part, révèle pour l'un le staphylocoque, pour l'autre le demodex. C'est une maladie d'un pronostic très grave qui a une grande tendance à l'extension et à l'aggravation. Bien que compatible pendant quelque temps avec un excellent état de santé, sa terminaison naturelle est la mort dans la cachexie et le marasme et malheureusement, le nombre des traitements proposés prouve que, jusque-là, aucune thérapeutique n'a été vraiment très efficace à l'exception toutefois de la pénicilline qui permet d'obtenir des guérisons.

OBSERVATION I

Chien Epagneul breton, 10 mois, présenté à la consultation le 10 février 1949 et hospitalisé pour Staphylo-Démodécie dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Le diagnostic clinique est confirmé par un examen microscopique.

Le 11 février : L'animal présente des dépilations et des pustules violettes de chaque côté des lèvres supérieures, sur les paupières, sur les deux membres antérieurs : au niveau de l'avant-bras, du côté externe et sur le membre postérieur droit : au niveau de la région métatarsienne, du côté antéro-externe.

L'état général du malade est bon.

Traitement : Après avoir coupé les poils au niveau et autour des lésions, nous appliquons des pointes de feu sur les pustules que nous pressons ensuite. Il s'en écoule une grande quantité de pus hémorragique. Nous badigeonnons les régions cutanées malades avec du Sunalcool et appliquons enfin de la pommade à l'oxyde jaune de mercure autour des yeux.

Le 12 février : Nous pressons les pustules pour en extraire le contenu et les badigeonnons ensuite avec du Sunalcool.

Le 13 février : Même aspect clinique et même traitement.

Le 14 février : Des dépilations et des pustules apparaissent sous la gorge. Après avoir coupé les poils autour de ces nouvelles lésions, nous réalisons le traitement suivant : ouverture au cautère de toutes les pustules. Nettoyage ensuite à l'alcool. Application de pommade à la Dermoseptazine sur les lésions de la tête et sous la gorge puis de pommade à l'oxyde jaune de mercure sur les paupières dont la conjonctive présente un important chémosis. Badigeonnages enfin des dépilations des membres avec du Sunalcool.

Le 15 février : De nouvelles pustules apparaissent.

Elles sont ouvertes au bistouri et le même traitement que la veille est effectué.

Le 16 février : Même constatation clinique et même thérapeutique après ouverture des pustules au cautère.

Le 17 février : Quelques pustules se forment sur la partie antérieure de la conque de l'oreille droite et sur le membre postérieur droit. Nous les ouvrons au bistouri et poursuivons le même traitement. La maladie gagne du terrain petit à petit.

Les 18, 19, 20, 21 février : Etat stationnaire. Même thérapeutique.

Le 22 février : Les résultats obtenus avec la Dermoseptazine et le Sunalcool n'étant pas satisfaisants, nous décidons d'entreprendre un traitement à la tyrothricine.

Nous ouvrons largement à l'aide d'un bistouri une lésion siégeant au niveau du membre antérieur gauche qui s'était transformée en un véritable clapier hemo-purulent. Nous débridons également les pustules diversement réparties, en particulier au niveau des paupières. Un pansement humide réalisé avec une solution alcoolique de tyrothricine à 0 mg. 3 par cm^3 est appliqué au niveau des lésions du membre antérieur gauche.

Les autres lésions sont badigeonnées avec la préparation précédemment utilisée en Otologie. Autour des yeux, nous appliquons en massant la pommade :

Tyrothricine	0 g. 10
Excipient spécial hydrosoluble q. s.	100 g.

Le 23 février : Même traitement. Nous refaisons le pansement humide sur les lésions du membre antérieur gauche qui offrent un aspect satisfaisant. L'état général est toujours bon.

Le 24 février : Les pustules sont moins nombreuses. Nous ne refaisons pas le pansement humide qui a déterminé un très léger œdème de l'extrémité du membre, mais nous badigeonnons les lésions avec la préparation de tyrothricine. Les autres lésions des lèvres supérieures qui ont

provoqué un épaississement de celles-ci sont difficiles à traiter en raison du léchage de l'animal.

Le 25 février : Les lésions dans l'ensemble ont un meilleur aspect. Quelques pustules qui apparaissent au niveau des lèvres supérieures et sous la machoire inférieure sont ouvertes. Nous refaisons un pansement humide sur les membres.

Nous badigeonnons les autres lésions avec la préparation et appliquons sur les paupières de la pommade à la tyrothricine.

Le 26 février : Les lésions des membres sont en voie de cicatrisation. Nous n'observons plus d'écoulement purulent. Nous les badigeonnons seulement avec la préparation de tyrothricine et renouvelons par ailleurs la même thérapeutique.

Les 27 et 28 février : Les lésions des paupières ont bien meilleur aspect : le chemosis a disparu. Les quelques pustules qui sont apparues au niveau des lèvres supérieures et de la machoire inférieure sont débridées au bistouri. Nous badigeonnons ensuite toutes les lésions avec la préparation de tyrothricine après avoir ouvert un clapier purulent nouvellement formé à l'extrémité du membre antérieur droit, au niveau de la base des phalanges.

Le 1er mars : Les lésions des membres se cicatrisent. Nous ouvrons encore quelques pustules sur les lèvres et la machoire inférieure et badigeonnons toutes les lésions avec la préparation.

Les 2 et 3 mars : Deux pustules sont ouvertes sur les paupières, quelques autres sur les lèvres et la machoire inférieure. Nous poursuivons ensuite les badigeonnages et les applications de pommade à base de tyrothricine sur les paupières qui commencent à se recouvrir de poils.

Le 4 mars : Les lésions s'améliorent. L'état général du malade est excellent. Le traitement de la veille est renouvelé.

Le 5 mars : On débride deux pustules sur le membre antérieur droit et quatre autres sous la machoire inférieure. Même thérapeutique.

Le 6 mars : L'animal est laissé au repos.

Les 7 et 8 mars : Aucune nouvelle pustule n'est apparue. Nous appliquons en massant de la pommade à la tyrothricine sur l'ensemble des lésions.

Le 9 mars : Une pustule apparait sur la lèvre supérieure gauche. Nous l'ouvrons au bistouri et reprenons les badigeonnages.

Les 10, 11, 12 et 13 mars : Etat stationnaire. Même traitement.

Le 14 mars : Deux pustules sont en train de se former sur le bord de la lèvre inférieure droite et une autre sur la lèvre supérieure doite. Elles sont largement ouvertes avec la pointe d'un bistouri et nettoyées à l'alcool. Nous poursuivons ensuite le traitement en badigeonnant les lésions et les dépilations avec la préparation de tyrothricine.

Le 15 mars : Aucune pustule n'apparaît. Les dépilations des paupières diminuent nettement de surface. Celles des membres persistent toujours, mais, à leur niveau, nous n'observons aucun phénomène inflammatoire : la peau présente un aspect normal. Les badigeonnages sont de nouveau effectués.

Les 16, 17 et 18 mars : Etat stationnaire. Même traitement.

Le 19 mars : Une pustule est en voie de formation sur la lèvre inférieure. Après l'avoir ouverte, nous la nettoyons à l'alcool et poursuivons les badigeonnages.

Le 20 mars : L'animal est laissé au repos.

Le 21 mars : Nous ouvrons une pustule au niveau de la lèvre inférieure et une autre sur la lèvre supérieure. Nous les nettoyons à l'alcool et poursuivons le même traitement. L'épaississement cutané des lèvres a nettement diminué. La peau reprend un aspect normal. Les poils commencent à recouvrir le pourtour supérieur des dépilations de part et d'autre des lèvres supérieures.

Le 22 mars : Les dépilations des membres et du cou

diminuent d'étendue. La peau est sèche. Seuls les bords des lèvres supérieures et inférieures sont encore atteints. Nous ouvrons à ce niveau une pustule sur le bord de la lèvre supérieure gauche, une autre du côté droit et trois autres sur le bord de la lèvre inférieure gauche. Ces pustules sont ensuite nettoyées à l'alcool, puis badigeonnées avec la préparation de tyrothricine.

Le fait que les lésions de staphylococcie persistent uniquement sur le bord des lèvres s'explique facilement par le léchage de l'animal après le traitement, d'où la difficulté de maintenir le médicament à ce niveau.

Le 23 mars : Aucune nouvelle pustule n'est apparue. Les dépilations des membres, du cou et des paupières se réduisent peu à peu. Le traitement est renouvelé.

Le 24 mars : Nous n'observons aucune nouvelle pustule. L'animal est en nette voie de guérison ; son propriétaire vient le chercher. Nous lui laissons le soin d'achever le traitement par des applications de Sunalcool sur les quelques régions qui restent encore dépilées et nous lui demandons de ramener son chien à la consultation s'il se produit une rechute. Ne l'ayant pas revu, nous concluons à une guérison définitive. Dix mois plus tard d'ailleurs, le propriétaire nous écrit que son chien est en excellente santé.

Conclusion : La tyrothricine a dans ce cas amené indiscutablement la guérison.

OBSERVATION II

Chienne Cocker, 1 an, robe grise avec des taches noires irrégulièrement réparties, présentée à la consultation le 21 mars 1949 et hospitalisée pour Staphylo-démodécie, ancienne de trois mois, dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Le diagnostic clinique est confirmé par un examen microscopique.

Le 22 mars : L'animal présente des lésions en partie dépilées au niveau de la tête : sur les lèvres supérieures et inférieures, sous la machoire inférieure et sous le cou.

A certains endroits, le tégument est recouvert de croûtes épaisses et la pression des doigts fait soudre un liquide hemo-purulent.

— des membres antérieurs : sur leur face antérieure et sur toute leur étendue de haut en bas. La peau vers leur extrémité est épaissie. Nous notons la présence de clapiers dont certains sont volumineux et d'où s'échappe à la pression du pus strié de sang.

— des membres postérieurs : sur leur face antérieure depuis la région phalangienne jusqu'à une zone dépassant légèrement le jarret. Nous observons également à ce niveau une peau épaissie, recouverte de croûtes avec quelques clapiers.

Traitement : Les poils persistant au niveau de ces diverses localisations sont tondus et les croûtes enlevées par arrachement. Nous débridons largement les clapiers et les pustules, nettoyons à l'alcool et badigeonnons enfin avec la préparation de tyrothricine.

Le 23 mars : Les croûtes qui se sont reformées sont de nouveau enlevées. Au niveau de la région carpienne des deux membres antérieurs, la peau est considérablement épaissie et forme une véritable carapace fibreuse. La pression des doigts sur cette région provoque un écoulement sanguino-purulent s'échappant par de fins pertuis. Nous appliquons à ce niveau des pointes de feu, puis badigeonnons toutes les lésions avec la préparation.

Le 24 mars : Des croûtes se sont de nouveau reformées. Les pustules et les clapiers sont débridés à l'aide d'un bistouri. Nous nettoyons à l'alcool, puis appliquons des pansements humides réalisés avec une solution alcoolique de tyrothricine titrant 0,3 mg. par cm^3 sur les membres antérieurs. Nous badigeonnons avec la préparation les lésions des pattes postérieures, de l'encolure et des lèvres. Sur les paupières et les dépilations sèches et croûteuses de la région temporo-maxillaire gauche, nous appliquons en massant de la pommade à la tyrothricine.

Le 25 mars : Même aspect des lésions.

Traitement : Ouverture au bistouri des pustules et des

clapiers. Nettoyage à l'alcool. Badigeonnage avec la préparation.

Le 26 mars : Nous observons un fort épaississement de la couche superficielle de la peau au niveau des dépilations. Pour ramollir, nous appliquons de la pommade à la tyrothricine en massant sur l'ensemble des lésions, puis recouvrons les membres antérieurs de bandages pour éviter les léchages de l'animal.

Le 27 mars : Même constatation clinique et même traitement.

Le 28 mars : Du pus s'écoule toujours des diverses lésions : clapiers et pustules. Nous les nettoyons à l'alcool et les badigeonnons avec la préparation de tyrothricine.

Le 29 mars : Les lésions des membres antérieurs se sont améliorées : la pression des doigts entraine un écoulement moins abondant. Sur le bord des lèvres supérieure et inférieure droites, sur les membres postérieurs, l'état est stationnaire. Au niveau de l'encolure, la plaie se recouvre d'une croûte épaisse sans suppuration. Trois pustules font leur apparition dans la région de la nuque. Nous poursuivons le même traitement que la veille : enlèvement des croûtes qui se reforment du jour au lendemain avec une rapidité étonnante. Ouverture des foyers purulents. Nettoyage à l'alcool. Badigeonnage avec la préparation de tyrothricine.

Les 30 et 31 mars : Etat stationnaire. Même thérapeutique.

Le 1er avril : De nouvelles pustules continuent à apparaître sur les membres postérieurs. La pression des lésions des lèvres, des pattes antérieures provoque toujours un écoulement hemo-purulent. Les clapiers sont logés sous une peau épaissie garnie elle-même de pustules. Le traitement est renouvelé.

Le 2 avril : De nombreuses croûtes s'étant formées, nous appliquons sur celles-ci de la pommade à la tyrothricine. La suppuration persiste au niveau des autres lésions que nous traitons comme les jours précédents.

Le 3 avril : L'écoulement purulent des lésions de l'encolure et des pattes est plus discret. La peau des membres antérieurs au niveau de la région carpienne est assouplie bien que quelques pustules persistent. Même thérapeutique.

Le 4 avril : L'amélioration est sensible sur l'ensemble du corps.Les lésions de la région temporo-maxillaire gauche notamment sont très nettement améliorées : la peau a repris son aspect normal et le poil est en train de repousser. Ailleurs cependant, nous observons encore la présence de pustules moins nombreuses.

Le propriétaire vient chercher son animal pour continuer le traitement chez lui. Nous lui indiquons d'ouvrir largement les pustules qui pourraient de nouveau apparaitre, de les désinfecter à l'alcool et d'appliquer ensuite en couches successives la solution de colorants :

Violet de gentiane Vert de méthyle	} âà	0 g. 25
Alcool à 60°		100 g.

Conclusion : Le traitement à la tyrothricine a duré 14 jours et n'a amené qu'une sensible amélioration.

Il est vrai que la maladie était particulièrement avancée. D'autre part, en raison de l'épaisseur considérable du tégument, la pénétration du produit a certainement été mauvaise, bien que nous ayons pris la précaution d'ouvrir largement les foyers d'infection et d'employer la préparation de tyrothricine ayant pour support le propylèneglycol qui, d'après les auteurs américains, est le plus favorable à la pénétration de l'antibiotique dans les tissus.

OBSERVATION III

Chien de race commune, 1 an, robe fauve clair, présenté à la consultation de 6 janvier 1949 et hospitalisé pour Staphylo-démodécie dans le Service des maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : Cet animal avait déjà été hospitalisé à l'Ecole pour le même motif, le 20 octobre 1948. Il présentait alors des lésions localisées à la tête et à la partie

inférieure des membres. Le traitement avait duré 16 jours à l'Ecole et avait été le suivant : Injections sous-cutanées de Soluseptazine. Sur les plaques de Staphylo-démodécie : ouverture des clapiers au bistouri. Nettoyage à l'alcool et application de Dermoseptazine. Sur les plaques de Démodécie sèche : application d'huile sulfo-alunée. Les lésions avaient régressé nettement, mais en raison d'un certain degré d'amaigrissement, le chien fut rendu à son propriétaire avec une ordonnance prescrivant des applications de Dermoseptazine et l'administration per os d'huile de foie de morue et de calciline adrénalinée. Le propriétaire, ayant remarqué une rechute, ramène alors son animal à l'Ecole. Celui-ci présente maintenant sur la région frontale des pustules avec écoulement de pus abondant. Ses membres sont le siège de dépilations diffuses et vastes, la peau est érythémateuse, mais aucune pustule n'est observée à ce niveau.

Le 11 janvier : Nous entreprenons le traitement de la région frontale avec la préparation à base de tyrothricine (en badigeonnages). Les membres antérieurs sont traités avec une préparation de composition suivante :

Hexachlorocyclohexane	0,4 g.
Sulfamide	3 g.
Huile de Chaulmoogra émulsionnée.	20 g.

Nous badigeonnons enfin les membres postérieurs avec la solution de colorants (voir observation II).

Le 12 janvier : Nous observons la présence de pustules nouvelles et d'un écoulement purulent sur le front. Les pustules sont largement ouvertes au bistouri, nettoyées à l'alcool puis badigeonnées avec la préparation de tyrothricine.

Les 13, 14, 15 janvier : Mêmes constatations cliniques. Nous ne remarquons pas d'amélioration. Le traitement est poursuivi.

Le 16 janvier : L'écoulement purulent de la région frontale est sensiblement moins abondant et change de coloration. La peau des membres est moins érythémateuse. Même thérapeutique.

Le 17 janvier : L'écoulement devient sanguinolent. Des pustules apparaissent sur les membres. Elles sont perçées au bistouri. Nous poursuivons le traitement.

Le 18 janvier : Les foyers purulents du front ont diminué d'étendue. Nous continuons toujours dans cette région les badigeonnages avec la préparation de tyrothricine et traitons ensuite les quatre membres avec la solution de colorants déjà citée.

Le 19 janvier : Etat stationnaire. On applique alors sur la lésion frontale de la pommade à la tyrothricine. Sur les autres localisations, même traitement.

Les 20 et 21 janvier : Pas de nouvelle amélioration sur la lésion du front qui n'a pas tendance à la cicatrisation. En revanche, sur les membres, la peau est redevenue normale, les pustules ont disparu ainsi que les zones érythémateuses. La thérapeutique de la veille est renouvelée.

Le 22 janvier : L'écoulement sanguinolent de la lésion frontale persiste. Même traitement.

Le 23 janvier : La plaie de la région frontale est le siège d'un écoulement qui redevient hemo-purulent. Rien à signaler sur les membres. Même thérapeutique.

Le 24 janvier : La lésion du front est stationnaire. Nous observons un écoulement muqueux sous les yeux que nous traitons en instillant du mercuro-chrome à 1 %. L'animal maigrit. Nous lui administrons per os 15 gr. d'huile de foie de morue.

Le 25 janvier : La tyrothricine n'amenant plus d'amélioration, nous l'abandonnons pour utiliser la Soluseptazine en badigeonnages, puis la Dermoseptazine en application sur la lésion du front. Nous poursuivons par la suite ce traitement jusqu'au 3 février, mais l'amélioration étant discrète, nous entreprenons alors un traitement à la pommade pénicillinée qui amènera un mieux sensible et la disparition des pustules.

Conclusion : La tyrothricine semble avoir eu une légère action au début du traitement. Peut-être y a-t-il eu dans un deuxième temps, formation de souches résistantes de staphylocoques.

OBSERVATION IV

Chienne basset courant, 1 an, robe pie jaune, liste blanche, dessous blanc, hospitalisée le 5 novembre 1946, pour Staphylo-démodécie dans le Service des Maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : La maladie remonte à fin août 1946.

L'animal présentait des plaques de Démodécie simple. Il fut conduit à la visite d'un vétérinaire qui ordonna la préparation :

Eau de Dalibour	30 gr.
Acide phénique	0 gr. 15
Bleu de méthylène	1 gr.
Glycérine	60 gr.

en tamponnements sur les lésions et des badigeonnages à la teinture d'iode autour des lésions suivis de saupoudrage avec la préparation :

Talc Soufre Oxyde de zinc } ââ	5 gr.

Il ordonna également un traitement général reconstituant :

Stérogyl 15 et Calciline adrénalinée.

Le 16 octobre : L'animal n'allant pas mieux, on le présente à un deuxième vétérinaire. La Démodécie s'est alors compliquée de Staphylococcie. Celui-ci ordonne une application par jour pendant 5 jours, repos 4 jours, puis reprise du traitement avec la formule :

Essence de Carvi	1 gr.
Alcool à 95°	2 gr.
Huile de ricin	15 gr.

puis des badigeonnages sur le pourtour des lésions à la teinture d'iode. Pour les lésions de Staphylo-Démodécie, il recommande en outre de faire éclater les pustules et de les écouvillonner à la teinture d'iode.

Au moment de son entrée dans les hôpitaux, on notait de nombreuses lésions de Staphylo-démodécie principale-

ment composées de pustules violettes sur les joues, sous le cou et sur la partie inférieure des membres. Sur le dos, on remarquait des plaques de Démodécie simple en voie de guérison et sous le cou, un œdème de la grosseur d'un poing.

Le 6 novembre : Après avoir tondu le pourtour des lésions, on vide les pustules par pression entre les doigts ou par incision au bistouri. On nettoie à l'alcool et on pulvérise une solution de Sunoxol à 1 %.

Le traitement est poursuivi jusqu'au 17 novembre, complété de temps à autre par des injections de Soluseptazine dans les foyers purulents et par l'administration per os de Thiazomide.

Le 18 novembre : Les lésions s'améliorent dans l'ensemble. On change de thérapeutique pour employer le Zoorubiazol en injections sous-cutanées (un centigramme le matin et un centigramme le soir) et par l'administration de trois comprimés de 0 gr. 25 per os.

Le 20 novembre : Des vaporisations de Sunoxol sont ajoutées au traitement précédent.

Le 21 novembre : On ne remarque aucune nouvelle amélioration.
L'oreille droite est fortement œdématiée et tuméfiée.

Le 23 novembre : Des pustules se développent au niveau de la croupe. On effectue une pulvérisation de 2.255 RP en solution alcoolique à 1 p. 1.000.

Le 25 novembre : La peau redevient suintante au niveau de l'oreille droite, du cou où l'œdème qui s'était presque résorbé réapparaît. On entreprend des badigeonnages avec la solution de colorants.

Le 6 janvier : L'animal présente d'assez nombreuses pustules sous le ventre, la poitrine et la face interne des membres.
En outre, deux clapiers purulents au niveau de la hanche gauche et de la queue sont observés.

On poursuit les badigeonnages avec la solution de colorants en complétant ce traitement à partir du 8 janvier par

des injections de 20 cc. de Soluseptazine dans les principaux foyers.

Le 14 janvier : Une douzaine de nouvelles pustules apparaissent sous le ventre et une dizaine d'autres à la face interne des membres. Le clapier purulent caudal est toujours important.

Traitement : Ouverture des pustules au bistouri suivie d'un nettoyage à l'alcool. Puis on emploie comme désinfectant sur les pustules et dans les clapiers une solution alcoolique de tyrothricine à 0,3 mgr. par cm^3. On irrigue les clapiers caudal et dorsal pour ne pas provoquer une irritation avec une suspension aqueuse du même antibiotique titrant également 0,3 mgr. par cm^3.

Le 15 janvier : Nette amélioration : le nombre des pustules qui sont apparues est moins important que la veille. Le clapier caudal laisse toujours soudre du pus, mais en moins grande quantité que les jours précédents. Le clapier dorsal est en voie de guérison.

Traitement : Les pustules ouvertes sont désinfectées avec la solution alcoolique de tyrothricine ; la face inférieure de l'abdomen et de la poitrine, la face interne des membres sont badigeonnées avec la suspension aqueuse de tyrothricine.

Le 16 janvier : Il apparaît toujours quelques nouvelles pustules à la face inférieure de l'abdomen, de la poitrine, à la face interne des membres ainsi que sur le pourtour des lèvres. Le clapier caudal laisse suinter quelques gouttes de pus. Par contre, le clapier dorsal semble tari.

Traitement : Ouverture des diverses pustules au bistouri et même traitement que la veille.

Le 17 janvier : Une vingtaine de pustules sont encore apparues sur les mêmes régions ainsi que deux nouvelles autour des lèvres, celles citées le 16 janvier ayant disparu. On observe des lésions de grattage à la base de l'oreille gauche. Ces lésions se sont infectées et sécrètent un pus identique à celui des pustules. Un prélèvement est fait à leur niveau. Après culture, on identifie le staphylocoque. L'examen des deux conduits auditifs externes permet de

constater la présence d'un cérumen brun chocolat qui fait suspecter l'Otacariase. Le microscope vient confirmer le diagnostic de Gale auriculaire qui sera traitée au benzoate de benzyle. Les diverses lésions suppurées et les diverses pustules une fois débridées sont désinfectées avec la solution alcoolique de tyrothricine. Les clapiers caudal et sous-auriculaire sont irrigués avec la suspension aqueuse de l'antibiotique.

Le 18 janvier : La lésion découverte la veille à la base de l'oreille gauche paraît s'étendre. Un clapier assez important s'est constitué et laisse échapper du pus par plusieurs fistules. Le clapier caudal également laisse toujours suinter du pus. Quelques nouvelles pustules (une vingtaine) apparaissent sur la face inférieure de l'abdomen, de la poitrine et à la face interne des membres.

Traitement : Les clapiers sous-auriculaire et caudal sont badigeonnés avec la suspension aqueuse de tyrothricine. Les nouvelles pustules sont ouvertes au bistouri, nettoyées à l'alcool puis badigeonnées ainsi que la face inférieure du corps et la face interne des membres avec la solution alcoolique de tyrothricine.

Le 19 janvier : L'animal est laissé au repos.

Le 20 janvier : La lésion sous-auriculaire gauche paraît s'étendre vers le bas. Quelques nouvelles pustules apparaissent. Le clapier caudal ne se tarit pas. Le clapier dorsal par contre est guéri. On observe de nouvelles pustules sur la face inférieure de l'abdomen et de la poitrine, sur la face interne des membres (une vingtaine en tout).

Traitement : Les diverses lésions vidées de leur pus par des incisions au bistouri sont désinfectées avec la solution alcoolique de tyrothricine. Les divers clapiers purulents sont nettoyés avec la suspension aqueuse de l'antibiotique.

Le 21 janvier : Du placard sous-auriculaire gauche, la staphylococcie a gagné toute la partie gauche du poitrail et de l'encolure. Ainsi, dans cette région sont apparus de nombreux foyers purulents. La peau est très enflammée et œdématiée. On observe également un léger œdème sous la machoire inférieure. Ces lésions sont aux mêmes emplacements que celles qui existaient avant les vacances de

Noël. Elles sont réapparues avec une certaine intensité. Les pustules sur la face inférieure de l'abdomen et de la poitrine sont en voie de régression. Le clapier caudal a encore une certaine importance.

Traitement : Ces divers clapiers vidés de leur pus sont irrigués avec la suspension aqueuse de tyrothricine. Toutes les désinfections en surface sont faites avec la solution alcoolique du même antibiotique. Mais les résultats obtenus n'étant plus jugés suffisants, on abandonne la tyrothricine.

On reprendra par la suite, jusqu'au 27 janvier, la solution de colorants que l'on changera pour employer la pénicilline en injections intramusculaires et localement. Celle-ci amènera une nette amélioration.

Du 3 au 7 février, on utilisera de nouveau la solution de colorants. Mais une rechute se produira qui ne pourra être enrayée par un second traitement à la pénicilline.

Conclusion : Comme précédemment, les tamponnements effectués à l'aide de la solution alcoolique sur les diverses pustules ouvertes et les irrigations des clapiers purulents avec la suspension aqueuse de tyrothricine n'ont provoqué qu'une amélioration passagère dans l'état des lésions. Il est probable que l'antibiotique a d'abord bien agi sur une souche sensible de staphylocoques. Dans un deuxième temps, une souche résistante semble s'être développée.

OBSERVATION V

Chien Cocker, 6 ans et demi, robe blanche avec de grandes taches noires, présenté à la consultation le 5 mars 1949 et hospitalisé pour Staphylococcie cutanée simple dans le Service des Maladies cutanées et parasitaires.

Commémoratifs : L'animal a été traité sans succès à la pénicilline. Il a reçu ainsi 2.000.000 d'Unités Oxford. Devant l'insuccès du traitement à la pénicilline, nous décidons d'entreprendre un traitement local à la tyrothricine et un traitement général aux Sulfamides.

Le 5 mars : Nous injectons à l'animal par voie sous-cutanée 60 cc. de Soluseptazine.

Le 6 mars : Les membres antérieurs présentent sur leur face antérieure et sur toute leur longueur, depuis les doigts jusqu'à la racine des membres, des tuméfactions dépilées laissant échapper à la pression, par de petits orifices disséminés, un liquide pyo-sanguinolent. La peau est fortement épaissie. Ces pattes antérieures offrent ainsi un aspect quelque peu éléphantiasique. Sur les membres postérieurs, nous observons à la face antérieure les mêmes dépilations débordant en haut et en bas la région du jarret. Au niveau des plis cutanés normaux, nous remarquons des fissures du tégument formant des plaies linéaires, suintantes et séro-purulentes. Les lèvres supérieures, la machoire inférieure et la gorge présentent également des dépilations et un épaississement de la peau avec des foyers d'où s'échappe un liquide séro-sanguinolent.

Traitement général : injection sous-cutanée de 60 cc. de Soluseptazine, local : tonte des quelques poils persistant au niveau des lésions et nettoyage de celles-ci à l'alcool.

Les 7, 8, 9 mars : Les diverses lésions offrent le même aspect que la veille.

Nous débridons les foyers dans la mesure du possible et appliquons sur les deux membres antérieurs des pansements humides avec une solution alcoolique de tyrothricine à 0,5 mgr. par cm^3, pansements que nous renouvellerons quotidiennement. Nous badigeonnons simplement les autres lésions avec la même solution, car les pansements humides sont impossibles à fixer.

Le 10 mars : Etat stationnaire. Des pointes de feu sont appliquées sur les membres pour permettre l'écoulement du liquide séro-purulent enfermé dans le tissu conjonctif sous-cutané par la peau très épaissie. Nous renouvelons l'application de pansements humides sur les membres antérieurs et les badigeonnages sur les lèvres, la machoire inférieure et la gorge.

Les 11, 12, 13, 14 mars : Etat stationnaire. Même traitement.

Le 15 mars : Nous appliquons de nouveau quelques pointes de feu sur les diverses lésions et arrêtons l'application

des pansements humides pour n'employer que les badigeonnages.

Les 16 et 17 mars : Nous pouvons toujours faire soudre par la pression de la peau un liquide séro-purulent. Cependant l'état de certaines régions s'améliore. Les fissures du tégument ont disparu et se cicatrisent.

Traitement général : Injection sous-cutanée de 40 cc. de Soluseptazine, local : badigeonnages avec la solution alcoolique de tyrothricine.

Le 18 mars : Les lésions des membres s'améliorent. L'écoulement est moins abondant.

Traitement général : Administration de 9 comprimés de Tétrasulfamide per os en trois fois dans la journée, local : badigeonnages avec la solution alcoolique de tyrothricine.

Le 19 mars : Même constatation clinique que la veille.

Traitement général : Administration de 7 comprimés de Tetrasulfamide per os en trois fois dans la journée, local : application de pointes de feu sur les lésions et badigeonnages avec la solution alcoolique de tyrothricine.

Le 20 mars : Même traitement local et administration de 6 comprimés de Tétrasulfamide.

Le 21 mars : Nous n'observons pas d'amélioration au niveau des lèvres. En revanche, sur les membres, la peau est moins épaisse et plus souple. Le suintement est moins marqué.

Traitement : Administration per os de 8 comprimés de Tétrasulfamide en trois fois dans la journée. Localement, nous appliquons de nouveau des pointes de feu sur les lésions qui sont ensuite badigeonnées avec la solution de tyrothricine.

Le 22 mars : L'amélioration se poursuit. Même traitement local que la veille. Généralement : administration de 6 comprimés de Tétrasulfamide.

Le 23 mars : Les lésions des membres se sont nettement améliorées, les clapiers ont disparu. L'écoulement purulent est tari. La peau s'assouplit de plus en plus.

Cependant, au niveau de la base des doigts des membres antérieurs, un léger écoulement séro-sanguinolent à la pression peut être encore observé.

Traitement : Nous poursuivons les badigeonnages avec la solution alcoolique de tyrothricine et appliquons sur les lèvres supérieures qui présentent toujours des foyers purulents des pointes de feu suivies de badigeonnages avec la solution de l'antibiotique. Nous administrons enfin 6 comprimés de Tétrasulfamide per os.

La sulfamidothérapie associée à la tyrothricine est remplacée par des injections de pénicilline faites in situ dans les foyers purulents des lèvres supérieures. Nous injectons ainsi un demi centimètre cube, soit 10.000 Unités Oxford de pénicilline au niveau de la lèvre gauche et autant sur la lèvre droite par voie intradermique, en infiltration dans les pustules après les avoir vidées. A cet endroit, en effet, la tyrothricine est enlevée par des léchages répétés de l'animal.

Le 24 mars : L'amélioration des lésions des membres et de l'encolure se poursuit. Sur les lèvres supérieures, la pression provoque un écoulement pyo-sanguinolent moins abondant. Nous continuons à cet endroit le traitement de la veille : injections intradermiques, en infiltration, de un demi centimètre cube de la solution de pénicilline (soit 10.000 Unités Oxford) à gauche et autant à droite.

Sur les membres et l'encolure, nous appliquons en massant de la pommade à la tyrothricine.

Le 25 mars : Une nouvelle amélioration est enregistrée au niveau des lésions buccales. Nous renouvelons le traitement de la veille.

Le 26 mars : La suppuration du bord des lèvres est minime. Même thérapeutique.

Le 27 mars : L'animal est laissé au repos.

Le 28 mars : Nous remarquons une amélioration générale et poursuivons le même traitement local que celui du 24 mars.

Le 29 mars : Le bord des lèvres ne suppure plus.

La peau des membres et de l'encolure est souple et a recouvré un aspect normal. Nous appliquons de la pommade à la tyrothricine en massant sur toutes les dépilations qui persistent encore.

Les 30, 31 mars : Même thérapeutique.

Les 1er, 2, 3, 4 avril : Les lésions cutanées sont guéries. Le poil est en train de repousser un peu partout.

Le propriétaire vient chercher son animal.

Conclusion : Comme le traitement a été à la fois local avec la tyrothricine et général avec les sulfamides, il est difficile de conclure sûrement. Il nous semble cependant que dans ces affections cutanées, si le traitement général a son importance, il n'a pas la valeur du traitement local qui attaque directement les foyers d'infection. La tyrothricine semble donc avoir eu une action favorable.

OBSERVATION VI

Chien Griffon, Korthals, 10 mois, présenté le 8 octobre 1949 à la clinique vétérinaire Longchamp à Marseille. Cet animal est atteint de Staphylo-démodécie périoculaire. On observe la présence de pustules, notamment au niveau des paupières supérieures. Certaines pustules ouvertes donnent un écoulement purulent à la pression. On remarque en outre une conjonctivite, du chemosis et un prurit marqué. Le traitement ordonné est le suivant : Ouverture des pustules par pression ou incision. Nettoyage à l'eau de Dalibour faible. Application de compresses humides avec une suspension aqueuse de tyrothricine à 0,2 mgr. par cm^3 sur les paupières suivie d'instillations de quelques gouttes de la même suspension dans les yeux.

Revenu trois jours plus tard, le 11 octobre, on observe une nette amélioration avec atténuation du prurit et diminution en volume des pustules d'où s'échappe encore un léger écoulement muquo-sanguinolent à la pression.

Revu le 13 octobre, l'animal présente des paupières presque normales. Les lésions sont cicatrisées et les poils en train de repousser.

Conclusion : La tyrothricine a eu, dans ce cas, une action très favorable et relativement rapide.

DEDUCTIONS

	Résultats (1)
— Catarrhe auriculaire	
Observation I : Otite aiguë de nature eczémateuse	++
Observation II : Otite chronique de nature eczémateuse (poussée aiguë)	+
Observation III : Otite chronique de nature eczémateuse	±
Observation IV : Otite chronique de nature eczémateuse	±
Observation V : Otite chronique de nature eczémateuse	±
Observation VI : Otite aiguë par corps étranger	++
— Staphylo-démodécie	
Observation I : Staphylo-démodécie récente, pas encore très étendue	++
Observation II : Staphylo-démodécie étendue, ancienne	±
Observation III : Staphylo-démodécie ancienne	±
Observation IV : Staphylo-démodécie étendue, ancienne	±
Observation V : Staphylococcie grave, étendue	++
Observation VI : Staphylo-démodécie localisée, récente	+±

(1) Signification des signes utilisés :

++ guérison nette, complète
+ guérison passagère
± amélioration
— résultat négatif.

Nous voyons que, si les résultats obtenus ne correspondent pas tous à des guérisons rapides et définitives, ils permettent cependant de faire quelques commentaires.

Dans le catarrhe auriculaire, les résultats nettement positifs ont été obtenus dans les affections aiguës ou les poussées aiguës d'affections chroniques. Au contraire, dans les autres cas, nous n'avons enregistré qu'une amélioration momentanée.

Dans la Staphylo-Démodécie, l'action de la tyrothricine est favorable dans les cas récents ou localisés. Quand la maladie cutanée est ancienne et très étendue, l'antibiotique amène des améliorations passagères seulement.

Nous devons remarquer enfin que dans l'Observation V, la tyrothricine a eu un résultat positif là où la pénicilline, même à fortes doses, avait été utilisée sans succès.

Signalons, avant de terminer ce chapitre, que des auteurs américains ont employé d'une façon heureuse dans le traitement de diverses dermatoses canines parasitaires ou non une prépa... qu'ils nomment « Tyroscabe » et dont la composition est la suivante :

Tyrothricine	0 gr. 05
Benzoate de benzyle	30 gr.
Benzocaïne	3 gr.
Alcool	62 gr.
Eau (q. s. p.)	100 gr.

Ils l'utilisent chez le chien en applications suivies de massages sur les régions dépilées et

enflammées une fois par jour ou tous les deux jours pendant une ou deux semaines généralement. Chez le chat, le benzoate de benzyle étant toxique, ils recommandent de ne pas l'employer, sinon en petite quantité pour ne pas provoquer de réactions mortelles. Une petite dose de cette préparation peut recouvrir une large surface. Le Tyroscabe s'applique facilement, ne contient pas d'excipient huileux, n'a aucune odeur désagréable et sèche rapidement : propriétés le rendant plein d'intérêt pour les animaux d'appartement qui ne risquent pas ainsi d'abimer le mobilier.

D'après les auteurs américains, le Tyroscabe donne entière satisfaction dans le traitement des gales (gale sarcoptique, otacariase), le benzoate de benzyle agissant sur les sarcoptidés, la tyrothricine sur les germes qui se développent au niveau des plaies déterminées par le grattage, Il sert d'adjuvant utile à d'autres médicaments dans le traitement des affections cutanées non parasitaires d'étiologie incertaine.

CONCLUSION

I. — La tyrothricine, antibiotique « de surface », sécrétée par une bactérie du sol : Bacillus brevis, étant un agent hémolytique, ne doit donc être utilisée qu'en application locale sur la peau, les diverses muqueuses et dans les cavités fermées.

Elle a des indications bien précises : les infections provoquées par les germes Gram positifs et par certains microbes Gram négatifs anaerobies.

Cet antibiotique doit, en outre, pour se montrer efficace, être en contact direct avec le foyer d'infection.

Les diverses préparations de tyrothricine utilisées en clinique sont toutes stables et se conservent indéfiniment à la température ordinaire, sauf les suspensions aqueuses qui gardent leur activité antibactérienne pendant une dizaine de jours seulement et doivent être préparées uniquement avec de l'eau dépourvue d'électrolytes.

La tyrothricine par sa thermostabilité est appelée sans nul doute à rendre de grands services à la pathologie tropicale.

II. — Des essais précédents, il ressort que la tyrothricine présente un intérêt certain.

Dans le traitement de l'Otite externe des carnivores domestiques, nous avons obtenu des guéri-

sons dans les cas aigüs de nature eczémateuse ou produits par des corps étrangers. Au contraire, lorsque l'affection dure depuis quelques mois et même lors de poussées aiguës, la tyrothricine, à elle seule, ne semble pas entrainer la guérison définitive, mais seulement une amélioration passagère. Là, il nous parait utile de l'associer à des thérapeutiques générales variées luttant contre la diathèse eczémateuse.

En dermatologie, dans le traitement de la Staphylo-démodécie, son emploi nous semble intéressant. Si d'autres médicaments, notamment la pénicilline, se sont révélés plus efficaces, dans cette affection essentiellement chronique, ils peuvent produire des phénomènes de résistance microbienne acquise qui sont le terme normal de l'usage d'un médicament et par conséquent finir à la longue par ne plus agir. Nous pensons qu'à ce moment là, il y a intérêt à employer la tyrothricine. Mais il faut cependant remarquer que dans les cas graves, un traitement général doit lui être associé en utilisant la pénicilline, les sulfamides à doses massives ou encore l'anatoxine staphylococcique, en attendant qu'un jour il nous soit permis d'injecter la tyrothricine par voie parentérale.

Quant au traitement de la Staphylococcie cutanée simple, les résultats obtenus avec l'antibiotique de Dubos nous paraissent encourageants et nous permettent d'espérer que les essais en ce sens seront multipliés et qu'ils apporteront une confirmation à ce que nous avons observé.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur,*

BRIZARD

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*

Pour le Directeur,
Le Professeur délégué,

DARRASPEN

Vu : *Le Président de la Thèse,*

NANTA

Vu : *Le Doyen,*

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 9 mars 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON (H.). — Tyrothricin in cutaneous infections. - (*Arch. of Dermat. and Syphil.*, 1946 - 53-1-20.)

BACHRACH (A.). — Tyrothricin - Benzyl benzoate in canine Dermatosis. - (*J. Am. Vet. Med. Ass.* 862 : 27-28 janv. 1949.)

BRIZARD (Professeur). — *Cours de Parasitologie - Dermatologie.* — Ecole Nationale Vétérinaire - Toulouse.

BROCH (P.) et JACOB (F.). — *Un proche parent de la Pénicilline : La Tyrothricine* (Vigot, 1947).

BRYAN (C. A.), WELDY (M.-L.), GREENBERG (J.). — The results obtained with tyrothricin in the treatment of 157 cows with streptococcic mastitis. - (*Vet. Med.* 37 : 364 - Sept. 1942.)

CANTET. — La tyrothricine. - (*Thèse doctorat Vétérinaire*, Alfort, 1949.)

CLAPP (Mary P.). — In vitro effect of tyrothricin and tyrocidine hydrochloride on polymorphonuclear leukocytes. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 51 : 279-281, nov. 1942.)

CROWE (S. J.), FISCHER (A. M.), WARD (A. T. J.) and FOLEY (M. K.). — Penicillin and tyrothricin in otolaryngology based on a bacteriological and clinical study of 118 patients. - (*Ann. Otol. Rhin. and Laryng.* 52 : 541 - 572, sept. 1943.)

DARRASPEN (Professeur). — *Cours de Pathologie Médicale.* — Ecole Nationale Vétérinaire - Toulouse.

DIMICK. — Méthode de dosage de la tyrothricine. - (*J. of biological chem.*, 149, août 1943.)

Downs (Cornelia M.). — The effect of gramicidin and tyrocidine on various bacteria. - (*J. bact.*, 44 : 392, sept. 1942.)

— The effect of bactericidal agents on gram-negative cocci. - (*J. bact.*, 45 : 137 - 142, févr. 1943.)

Dubos (R.). — Un nouvel onguent hydrosoluble à action antibiotique pour le traitement des affections des téguments. - (*Journal des Praticiens*, 31 mars 1949, 63-67.)

Dubos (R. J.). — Bactericidal effect of an extract of a soil bacillus on gram-positive cocci. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 40 : 311-312, fév. 1939.)

— Studies on a bactericidal agent extracted form a soil bacillus. — I. Preparation of the agent, its activity in vitro - (*J. Exper. Med.*, 70 : 1-10, juillet 1939.)

— Studies on a bactericidal agent extracted form a soil bacillus. — II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice. - (*J. Exper. Med.*, 70 : 11-17, juillet 1939.)

Dubos (R. J.) and Cattaneo, Carlo. — Studies on a bactericidal agent extracted form a soil bacillus. — III. Preparation and activity of a protein - free fraction. - (*J. Exper. Med.* 70 : 249-256, sept. 1939.)

Dubos (R. J.). — Utilization of selective microbial agents in the study of biological problems (Harvey Lecture). - (*Bull. New-York Acad. Med.*, 17 : 405-422, juin 1941.)

Dubos (R. J.) and Hotchkiss (R.-D.). — The production of bactericidal substances by aerobic sporulating bacilli. - (*J. Exper. Med.*, 73 : 629-640, mai 1941.)

Dubos (R. J.) and Hotchkiss (R.-D.). — Origin, nature and properties of gramicidin and tyrocidine. - (*Tr. and Stud. Coll. Physicians*, Philadelphia 10 :11-19, avril 1942.)

Dubos (R. J.), Hotchkiss (R.-D.) and Coburn (A. F.). — The effect of gramicidin and tyrocidine on bacterial metabolism (*J. Biol. Chem.*, 146 : 421-426, décembre 1942.)

EDWARDS (S. J.) and BROWNLEE (A.). — Therapeutic treatment of bovine mastitis. - (*Veterinary Record*, 1946, 58 - 335.)

FLECK (G. J.), GUSS (S. B.) and ROYER (H. K.). — Tyrothricin - Benzyl benzoate in Veterinary Practice. - (*J. Am. Vet. Med. Ass.*, 863 : 83-84-85, février 1949.)

FRANCKS, DOBES et JONES. — Tyrothricin in the treatment of diseases of the skin. - (*Arch. of Dermat. and Syphil.*, 53, 5 mai 1946, 498.)

GATÉ (J.), COUDERT (J.), COTTE (J.). — Action expérimentale et clinique de la tyrothricine sur quelques dermatophytes. - (*J. Med. Lyon*, 5 août 1948, 29, 529-532.)

GAUSE (G. F.) and BRAZHNIKOVA (M. G.). — Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. - (*War. Med.*, 6 : 180-181, sept. 1944.)

— (*Lancet*, 1944, ii, 715.)

GOLDMAN (J. L.), RODDEN BERRY (S. A.), RIZUTTO (M. P.), FITCH (H. E.), WAISMAN (C.). — Expériences de la tyrothricine en Oto-rhino-laryngologie - chirurgie et dermatologie. - (*Ann. intern. Med. U. S. A.*, juillet 1947, 27 : 103-13.)

HEATH (Parker). — Chemotherapy in ophtalmology. - (*J. A. M. A.*, 124 : 152-155, janv. 1944.)

HEILMAN (Dorothy) and HERRELL (W.-E.). — Hemolytic effect of gramicidin. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 46 : 182-184, janv. 1941.)

— Mode of action of gramicidin. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 47 : 480-484, juin 1941.)

HENDERSON (J.). — La tyrothricine, agent antibiotique pour application locale. - (*J. Am. Phar. As.*, mai 1946, n° 5 - 141-147.)

HENLE (Gertrude) and ZITTLE (C. A.). — Effect of gramicidin on metabolism of bovine spermatozoa. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 47 :193-198, juin 1941.)

HERREL (W. E.) and HEILMAN (D. H.). — A new germ killing chemical. Therapeutic use and toxicity of Gramicidin. - (*Science*, 93 : S. 8, 1941.)

— Experimental and clinical studies on gramicidin. - (*J. Clin. Investigation*, 20 : 583-591, sept. 1941 ; also *Society Report*, p. 433, juil. 1941.)

— Further experimental and clinical studies on gramicidin (Society Proceedings). - (*J. A. M. A.*, 118 : 1.401-1.402, avril 1942.)

— Tissue culture studies on cytotoxicity of bactericidal agents. — I. Effects of gramicidin, tyrocidine and penicillin in cultures of mammalian lymph. mode. - (*Am. J. M. Sc.*, 205 : 157-162, fév. 1943.)

HERREL (W. E.), HEILMAN (D. H.) and GAGE (R.). — Tissue culture studies on cytotoxicity of bactericidal agents. — II. Effects of tyrothricin, gramicidin and tyrocidine on culture of mammalian spleen. — (*Am. J. M. Sc.*, 206 :26-31, juillet 1943.)

HERREL (W. E.) and HEILMAN (D. H.). — Tissue culture studies on cytotoxicity of bactericidal agents. — III. Cytotoxic and antibacterial activity of gramicidin an penicillin ; comparison with other germicides. - (*Am. J. M. Sc.*, 206 :221-226, août 1943.)

HERREL (W. E.). — Gramicidin and penicillin. - (*S. Clin. North America*, août 1943, pp. 1.163-1.176.)

HOOGERHEIDE (J. C.). — An agent isolated from a soil bacillus, which inhibits encapsulation of Friedlaender's bacterium and is highly bactericidal for gram positive micro-organisms. - (*J. Frankl. Inst.*, 229 : 677, 1940.)

HOTCHKISS (R. D.) and DUBOS (R. J.). — Fractionation of the bactericidal agent from cultures of a soil bacillus. - (*J. Biol. Chem.*, 132 : 791-792, fév. 1940.)

— Bactericidal fractions form an aerobic sporulating bacillus. - (*J. Biol. Chem.*, 136 : 803-804, déc. 1940.)

JACOB (F.). — Etude expérimentale et clinique sur la tyrothricine. - (*Thèse*, Paris, 1947.)

JOHNSON. — Studies on Gramicidin and related substances ; bactericidal effect of tyrothricin on oral bacteria. - (*J. Amer. Dent. Ass.*, 30, 190, 9 déc. 1943.)

KEE (Mac), SULZBERGER, HERRMANN et HARRIS. — The treatment of pyoderms with an unterface active solution of tyrothricin. - (*J. of Investig. Dermat.*, 7 - 4 - 175, 1946.)

KOLMER (J. A.). — Chemotherapy and biotherapy ; their relation to the prevention and treatment of diseases of the ear, nose and throat. - (*Arch. Otolaryng.*, 40 : 17-28, juil. 1944.)

KRAHTINTSEVA. — (*J. Microbiol. epidem.* U. R. S. S., 2, 1946).

KVALE (W. F.), BARKER (N. W.) and HERRELL (W. E.). — The use of tyrothricin in the treatment of ulcers of the extremities due to peripheral vascular disease. - (*M. Clin. North America.*, juil. 1944, pp. 849-859.)

LEFEBVRE (M^me^ S.). — Les médicaments nouveaux : la tyrothricine, nouvel antibiotique pour usage externe. - (*La Pharmacie libre*, mars 1947, 4, 13-14.)

LEWIS. — Modifications of gramicidin through reaction with formaldehyde. - (*Science*, 1945, 102, n° 2.646, 274.)

LINDSAY (J. R.) and JUDD (D. K.). — Observations on the local use of sulfonamides and tyrothricin in the upper respiratory tract. - (*Tr. Am. Acad. Opht.*, 47 : 431-439, juil.-août 1943.)

LITTLE (R. B.), DUBOS (R. J.) and HOTCHKISS (R.-D.). — Action of gramicidin on streptococci of bovine mastitis. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 44 : 444-445, juin 1940.)

— Effect of gramicidin suspended in mineral oil on streptococci of bovine mastitis. - *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 45 : 462-463, oct. 1940.)

— Gramicidin, Novoxil and acriflavine for the treatment of the chronic form of streptococcie mastitis. - (*J. Am. Vet. M. A.*, 98 : 189, mars 1941.)

Little (R. B.), Dubos (R. J.), Hotchkiss (R. D.), Bean (C. W.) and Miller (W. T.). — The use of gramicidin an other agents for the elimination of chronic form of bovine mastitis. - (*Am. J. Vet. Research*, 2 : 305, juil. 1941.)

Little (R. B.), Pastridge (W. N.). — Bovine mastitis a symposium. - (*N. Y. and London*, Mc Graw Hill Book C°, 1946.)

Macleod (C. M.), Mirick (G. S.) and Curnen (E. C.). — Toxicity for dogs of a bactericidal substance derived from a soil bacillus. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 43 : 461-463, mars 1940.)

Mann (F. C.), Heilman (Dorothy) and Herrel (W. E.). — Effect of serum on hemolysis by gramicidin and tyrocidine. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 52 : 31-33, janv. 1943.)

Marchenko. Rachman. — (*J. Microbiol. epidem.*, U. R. S. S., 2, 1946.)

Martin (F. E.). — The eradication of streptococcie mastitis by treatment with tyrothricin. - (*J. Am. Vet. M. A.*, 101 : 23-25, juil. 1942.)

Maspetiol (R.). — La tyrothricine et ses applications en O.-R.-L. - (*Gazette Médicale de France*, janvier 1949, 56-49.)

Massias (G.), Moutet (H.). — La tyrothricine en thérapeutique dermatologique. Essais cliniques. Contrôle « in vivo ». - (*Soc. Fr. Dermatol. Syphilig.*, 21 nov. 1947.)

Mérieux (Ch.) et Delcure (P.). — A côté de la pénicilline, une découverte française : la tyrothricine. - (*Revue de Pathologie comparée*, 1946, p. 276.)

Pittman (Margaret). — The action of mixtures of germicides against gram-negative rods. (Abstr.). - *J. Bact.*, 47 : 427, mai 1944).

Poitier. — La Staphylo-démodécie canine à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse durant l'année sco-

laire 1946-1947. - (*Thèse doctorat Vétérinaire* - Toulouse, 1948.)

RAMMELKAMP (C. H.) and KEEFER (C. S.). — Observations on the use of « gramicidin » (Dubos) in the treatment of streptococcal and staphylococcal infections. (*J. Clin. Investigation*, 20 : 433-434, juil. 1941.)

RAMMELKAMP (C. H.). — Observations on resistance of Staphylococcus aureus to action of tyrothricin. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 49 : 346-350, mars 1942.)

— Tyrothricin therapy of experimental hemolytic streptococcal empyema. - (*J. Infect. Dis*, 71 : 40-46, juil.-août 1942.)

— Use of tyrothricin in the treatment of infections, clinical studies. - (*War. Med.*, 2 : 830-846, sept. 1942.)

RAMMELKAMP (C. H.) and WEINSTEIN (L.). — Toxic effects of tyrothricin, gramicidin and tyrocidine. - (*J. Infect. Dis.*, 71 : 166-173, sept.-oct. 1942.)

RANKIN (L. M.). — The use of tyrothricin in the treatment of ulcers of the skin. - (*Am. J. Surg. n. s.*, 65 : 391-392, sept. 1944.)

REILLY (J.). — La tyrothricine. - (*Presse Médicale*, 56 : 107-108, 14 fév. 1948.)

REQUE (P. G.). — Pénicilline, streptomycine et tyrothricine en dermatologie. - (*J. M. Ass. Alabama*, 17 : 268-272, fév. 1948.)

ROBINSON (H. J.) and MOLITOR (Hans). — Some toxicological and pharmacological properties of gramicidin, tyrocidine and tyrothricin. - (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 74 : 75-82, janv. 1942.)

ROBINSON (H. J.) and GRAESSLE (O. E.). — In vitro and in vivo studies of gramicidin, tyrothricin and tyrocidine. - (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 76 : 316-325, déc. 1942.)

ROBINSON (H. M.). — Traitement de la gale par la tyrothricine et le benzoate de benzyle. - (*Bull. School. med. U. Maryland*, 1947, *analyse Drug. Cosm. Ind. U. S. A.*, 62, n° 5.677, mai 1948.)

Robson (J. M.) and Scott (G. I.). — The production and treatment of experimental pneumococcal hypopyon ulcers in the rabbit. - (*Brit. J. Exper. Path.* 24 : 50-56, avr. 1943.)

Romanenko (E. C.) and Palmer (W. L.). — The action of tyrothricin on fecal streptococci in vitro and in vivo. - (*J. Infect. Dis.* 72 : 154-156, mars-avr. 1943.)

Sarrat. — Essai de traitement de la Mammite staphylococcique et de la Mammite streptococcique contagieuse de la vache par la tyrothricine. - (*Thèse doctorat Vétérinaire* - Toulouse 1941.)

Schalm (O. W.). — Treatment of bovine mastitis (Abstr.) - (*J. Am. Vet. M. A.* 99 : 196 sept. 1941.)

Schoenbach (E. B.), Evans (J. F.) and Muehlen (J. H.). — The apparent effect of tyrothricin on streptococcus hemolyticus in the rhino-pharynx of carriers. - (*Science n. s.* 94 : 217-218, août 1941.)

Shabanova (M.), Brashnikova (G. I.). — (*Microbiol. epidem.* U. S. S. S. 1946, 2.)

Schmelzer (S. H.). — Aspects pharmaceutiques de la tyrothricine, nouvel antibiotique tiré d'un bacille du sol utilisée pour combattre les infections localisées. (*J. Am. Pharm. Ass. Pract. Pharm. Ed.* 5 : 252-254, 1944.)

Spencer (H. E.), Ackerman Helen and Carpenter (C. M.). — The use of tyrothricin in culture mediums as an aid in the isolation of Neisseria gonorrhoeae (Abstr.) - (*J. Bact.* 45 : 51, janv. 1943.)

Stoms et Woodward. — Isolement du sol des germes sporulants et produisant des substances bactériocides. (*J. Bacteriol.* 1942 - 43 - 235.)

Strickler (C. J.). — Treatment of acute conjunctivitis with tyrothricin - (*Ohio State M. J.* 43 : 881, oct. 1947.)

Synge. — (*Biochim. J.* 1945, 39, 363.)

TALIAFERRO (L. G.), COULSTON (F.), SILVERMANN (M.). — L'action antinalarique de la tyrothricine contre plasmodium gallinaceum. - (*J. Infect. Dis. U. S. A.*, 75 : 179-211, nov.-déc. 1944.)

TILLETT (W. S.), CAMBIER (Margaret J.) and HARRIS (W. J. Jr.). — Sulfonamidefast pneumococci. A clinical report of two cases of pneumonia together with experimental studies on the effectiveness of penicillin and tyrothricin against sulfonamide - resistant strains. - (*J. Clin. Investigation*, 22 : 249-255, mars, 1943.)

TISCHAUSER (L. A.). — The treatment of bovine mastitis. - (*North. American Veterinarian*, 1945, 26, 588.)

TRIPP (L. H.) and LAWRENCE (C. A.). — Clinical observations on use of Gramicidin in the treatment of bovine mastitis. - (*The Cornell Veterinarian*, 1942, 32, 90.)

TRUSSEL (P. C.) and SARLES (W. B.). — Effect of antibiotic substances upon rhizobia (Abstr.) - (*J. Bact.* 45 : 29 janv. 1943.)

TURAFSKY (N. J.). — (*Microbiol. epidem.*, U.R.S.S., 2, 1946.)

UNENICH, DUTOVA. — (*Rep. Chkalov. Inst. Microbiol.*, 1945.)

VIGUÉ (F.). — Emploi de la tyrothricine dans les brûlures. - (*Vét. Méd. U. S. A.*, 93 : 386. sept. 1948.)

WEINSTEIN (L.) and RAMMELKAMP (C. H.). — A study of the effect of gramicidin administered by the oral route. - (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 48 : 147-149, oct. 1941.)

WILLIAMS (H. L.). — Discussion. - (*Tr. Am. Acad. Ophth.*, 47 : 440-441, juil.-août, 1943.)

WRIGHT (V. W. M.). — Treatment of infected wounds by H. a new germicidal extract from soil bacilli. - (*Frankl. Inst. Jour.*, 233 : 188-1942.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

HISTORIQUE 11

PREMIERE PARTIE : CONSIDÉRATIONS RELATIVES A L'AGENT PRODUCTEUR : BACILLUS BREVIS ET A LA TYROTHRICINE 15

CHAPITRE PREMIER : LE BACILLE : AGENT PRODUCTEUR 17

Obtention du bacille. — Sa morphologie 17

Culture du bacille. — Obtention de la tyrothricine 18

CHAPITRE SECOND : LA TYROTHRICINE 21

Propriétés physiques 21

Propriétés chimiques 22

Propriétés antimicrobiennes in vitro 23

Propriétés antimicrobiennes in vivo 27

Toxicité 28

Mode d'administration 31

Diverses préparations de tyrothricine utilisées en clinique 32

Quelques indications 35

[illegible] 57
[illegible] 58
[illegible] 62
[illegible] 65
[illegible] 66
[illegible] 74
[illegible] 76
[illegible] 76
[illegible] 80

IMP. NAN-MESTRES - TOULOUSE